

TESIS DOCTORAL

Tratamiento Radioterápico en el Cáncer de Pulmón: Resultados y Toxicidad

Margarita Martín Martín



Directora: Laura Cerezo Padellano
Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Medicina y Cirugía

A mis padres

A mi hermana

A mis pacientes

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a Laura Cerezo, por su apoyo constante en la elaboración de esta tesis, sus sugerencias y correcciones. De ella destaco su capacidad de trabajo, su tenacidad y su fuerza en las circunstancias adversas. Gracias Laura por tu confianza en mí, tus consejos y tu amistad.

Igualmente gracias a todos los integrantes del comité de tumores torácicos del Hospital Universitario de La Princesa, neumólogos, radiólogos, anatómicos patólogos, cirujanos torácicos y oncólogos médicos. Fue un placer trabajar en ese equipo de grandes profesionales, siempre dispuestos a colaborar haciendo el día a día muy fácil. Sin ellos este trabajo no habría sido posible, gracias a todos.

Gracias también al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de La Princesa, médicos, residentes, físicos, técnicos, enfermeros, auxiliares, secretarias etc. Me sentí muy afortunada de poder trabajar con todos ellos, de nuevo en la Sanidad Pública, intercambiar conocimientos con estudiantes y residentes, participar en ensayos clínicos, en sesiones..., en definitiva volver a disfrutar de la vida científica de un hospital universitario. En especial gracias a Mario y Alicia que aguantaron mis rabietas en mis años de *“larga travesía del desierto”* entre mareas blancas y OPE no resuelta.

En este momento, no puedo dejar de volver la vista atrás. Ha pasado mucho tiempo y el viejo Hospital Puerta de Hierro, donde comencé a trabajar, es ahora un edificio abandonado y destartado, pero aún puedo verme por allí, recién salida de la facultad. Tuve sin duda, los mejores profesores: Gregorio, Elena, Alejandro, Paco, Rosa, Carlos y Jesús, los mejores compañeros de residencia, de oncología radioterápica y de otras especialidades. Todos ellos me contagiaron su ilusión, su motivación, y su interés por hacer bien las cosas que ya nunca me ha abandonado. Gran parte de lo que soy como profesional se lo debo a ellos.

Gracias a Camilo Veiras, se le echa mucho de menos en el mundo de la oncología radioterápica. Él me dio la primera oportunidad de trabajar en esta especialidad, en el Centro Oncológico de Galicia, en La Coruña. Fueron años de duro trabajo al lado de compañeros y hoy amigos excepcionales. Inma, Marisa, Pilar, Arturo, Gabi, Alfonso, María José, y sobre todo gracias a Maca Silva que hasta me prestó a su familia, que se convirtió en la mía en los años que allí estuve.

En julio de 2015, comencé una nueva etapa en el Hospital Ramón y Cajal. Gracias a mis nuevos compañeros por su acogida, su amabilidad y su simpatía. Sonsoles, Asún, Carmen, Raúl, Eva, Fernando, Tere, José y Mercedes, gracias de corazón. Entre ellos soy de las veteranas y espero que mi experiencia sirva de apoyo a los más jóvenes.

Si, han pasado muchos años, conservo ya sólo una única ambición, la de intentar cada día hacer bien mi trabajo, y ofrecer a mis pacientes el mejor trato oncológico y humano. Por ellos he hecho este trabajo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
EPIDEMIOLOGÍA DEL CA. DE PULMÓN:	9
PATRONES DE INCIDENCIA:	10
EPIDEMIOLOGIA EN ESPAÑA	13
ETIOLOGÍA	14
TABACO:	14
ESTILO DE VIDA Y EJERCICIO	15
EXPOSICIÓN AMBIENTAL	16
FACTORES INTRÍNSECOS DEL HUESPED	19
SCREENING	27
Modalidades del screening	28
DIAGNÓSTICO:	36
Analítica general:	36
Radiología	37
Obtención de muestra histológica	41
Estadificación del mediastino:	43
ANATOMÍA PATOLÓGICA	48
Adenocarcinoma:	52
Carcinoma epidermoide	55
PATOLOGÍA MOLECULAR	56
Biomarcadores predictivos:	56
Biomarcadores pronósticos:	58
ESTADIFICACIÓN TUMORAL	58
T N M	58
Clasificación de la administración de veteranos para el SCLC	65
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN	66
ENFERMEDAD LIMITADA A TÓRAX:	66
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	82

ESTADIOS I Y II	82
ESTADIO III	89
TOXICIDAD DE LA IRRADIACIÓN.....	116
TOXICIDAD PULMONAR RADIOINDUCIDA:.....	116
TOXICIDAD ESOFÁGICA RADIOINDUCIDA:	130
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	137
OBJETIVOS:.....	141
MATERIAL Y MÉTODOS	143
Tratamiento radioterápico:.....	145
Estudio estadístico	146
RESULTADOS	149
ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	151
CARCINOMA MICROCÍTICO	154
Carcinoma no microcítico	156
Supervivencia en pacientes con nslc estadio III no quirúrgico.....	158
TOXICIDAD	173
Factores clínicos y dosimétricos asociados a toxicidad pulmonar.....	174
Factores clínicos y dosimétricos asociados a toxicidad esofágica	180
DISCUSIÓN	185
Estudio descriptivo.....	187
ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CA. NO MICROCÍTICO ESTADIO III NO QUIRÚRGICO	190
Irradiación ganglionar electiva vs irradiación de volumen tumoral	190
Estrategias de tratamiento: Radioterapia exclusiva, quimioradioterapia secuencial, radioquimioterapia concomitantes	194
Toxicidad	199
Toxicidad pulmonar	199
Toxicidad esofágica	211
CONCLUSIONES	217
REFERENCIAS.....	221

“que todos esos monstruos, debajo de la cama
se cuelan en tus sueños tan rápido
Impúlsate a mis hombros, apóyate en mi espalda
perdona si no llega la calma”

LEIVA, *Monstruos* (2016)

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA DEL CA. DE PULMÓN:

El cáncer de pulmón ha sido durante décadas el más frecuente en el mundo. En 2012 hubo 1,8 millones de casos, lo que supone un 12,9% del total de los tumores, el 58% en países desarrollados. Se mantiene como el cáncer más frecuente en hombres en todo el mundo, 1,2 millones (16,7% del total), con el porcentaje de edad estandarizada más alto en Europa Central y del Este, 53,5 años, por 100 000, y el este de Asia 50,4 por 100 000. Se observa una incidencia notablemente baja en el Oeste de África y África Central, 2 y 1,7 por 100 000 respectivamente. En mujeres la incidencia en general es menor y los patrones geográficos un poco diferentes, reflejando las diferencias históricas en la exposición al tabaco entre hombres y mujeres. Así, los porcentajes estimados más altos están en América del Norte, 33,8%, y en el Norte de Europa, 23,7%, con un porcentaje relativamente alto en el este de Asia 19,2. De nuevo los porcentajes más bajos se encuentran en el Oeste africano y en África Central, 1,1 y 0,8 respectivamente.

El cáncer de pulmón es también la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, y se estima que será responsable de casi 1 de cada 5 muertes, lo que representa 1,59 millones de muertes, el 19,4% del total. Debido a la alta tasa de mortalidad, 0,87, y la relativa ausencia de variabilidad en la supervivencia en las distintas partes del mundo, los patrones geográficos de mortalidad son muy similares a los de incidencia (1).

En España se diagnostican 25 000 casos nuevos al año, uno de cada 5 casos diagnosticados es mujer, además es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la primera en general en causa de años de vida perdidos.

La supervivencia a 5 años ha mejorado solo ligeramente en las últimas décadas del un 12,3 a un 18% actualmente (2), siendo el estadio al diagnóstico el factor pronóstico más importante con supervivencias a 5

años del 52, 24 y 4% para tumores con afectación local, ganglionar y a distancia respectivamente (3).

Se han identificados muchos factores implicados en el cáncer de pulmón:

- Tabaco: fumador activo, fumador pasivo, fumador de cigarrillos de puros y pipa
- Exposición ocupacional a agentes como el asbesto, níquel, cromo, arsénico
- Exposición a la radiación incluido el gas radón en casas y minas
- Polución ambiental

A pesar de que estos factores de riesgo están bien establecidos, la epidemia de cáncer de pulmón sigue estando causada fundamentalmente por un solo factor: el consumo de tabaco. Recientemente se ha estimado que los esfuerzos por controlar el tabaquismo adoptados en USA en 1964 tras el primer informe en tabaco y salud, evitó 8 millones de muertes prematuras causadas por el tabaquismo, un tercio de las cuales hubieran sido debidas a cáncer (4).

PATRONES DE INCIDENCIA:

SEXO:

La incidencia de cáncer de pulmón por sexos dibuja las diferencias históricas en el consumo de tabaco entre hombres y mujeres. El pico de prevalencia de tabaquismo está dos décadas por delante en hombres que en mujeres, de forma que la epidemia del cáncer de pulmón comenzó después en las mujeres aunque sin llegar a alcanzar los picos observados en hombres por la menor prevalencia de tabaquismo. De la misma forma, la incidencia de cáncer de pulmón comenzó a descender a mediados de los 80 en varones y a mediados de los 2000 en mujeres, pero el descenso de la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón sigue siendo mayor en hombres que en mujeres (un 38% entre 1990 y 2012 en varones y un 13% entre 2002 y 2012 en mujeres)(2).

La proporción de casos de carcinoma de pulmón en ambos sexos ha cambiado de forma que en Reino Unido entre 1955 y 1959 fue de 15:1, entre 1957 1960 de 6,8:1 en una serie de la Clínica Lahezy y en la actualidad es de 1,5:1(5).

RAZA:

La incidencia de cáncer de pulmón es igual entre mujeres afroamericanas que blancas, pero es hasta un 47% mayor en hombres afroamericanos que en hombres blancos americanos(6), y estos experimentan una mayor mortalidad por cáncer de pulmón, un 42% más de mortalidad que los americanos de origen europeo, en 1990 aunque disminuyó a un 25% en 2008(7). Esta disparidad racial puede ser parcialmente debida a una mayor susceptibilidad a la carcinogénesis de pulmón inducida por el tabaco de los afroamericanos(8), y a diferencias en el metabolismo de los productos del tabaco. Las diferencias socioeconómicas podrían influir hasta en un 20% de descenso de supervivencia relativa a 5 años entre los afroamericanos comparados con la raza blanca, por un menor acceso a los servicios de salud de los primeros, de forma que habría una enfermedad más avanzada al diagnóstico y tratamientos menos adaptados a la evidencia(9).

En la raza asiática se han observado de forma consistente mejores cifras de supervivencia que en la raza blanca. Las razones de este pronóstico más favorable no se conocen por completo pero una de ellas podría ser las diferencias en las características moleculares de los tumores. Por ejemplo, en asiáticos, la prevalencia de mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), es mucho más alto que en otras razas y estos tumores(10), en general, tienen una evolución más lenta, menos agresiva y se dispone de tratamientos específicos contra las células con esta mutación.

ESTATUS SOCIOECONÓMICO

El cáncer de pulmón aparece con mayor frecuencia en las clases sociales más pobres y nivel educativo más bajo. Este hecho se ha observado no solo en Estados Unidos, sino también en Canadá y otros países europeos y

asiáticos(11–13). Un nivel socioeconómico bajo también se asocia a un perfil desfavorable de factores de riesgo de cáncer de pulmón como el tabaquismo, la dieta, y la exposición a carcinógenos inhalados en el lugar de trabajo y en el ambiente en general.

FACTORES GEOGRÁFICOS:

Internacionalmente, las tasas de cáncer de pulmón varían marcadamente entre países. La incidencia edad estandarizada varía más de 60 veces en hombres y mujeres en los distintos países. La distribución geográfica, de nuevo, está marcada por los patrones y la prevalencia de tabaquismo, con un periodo de latencia de 20 años entre el cambio del hábito tabáquico y la disminución de la incidencia de cáncer de pulmón, reflejando un proceso de iniciación y progresión de la carcinogénesis lento y multifactorial.

Como hemos dicho previamente, en hombres la mayor incidencia anual la encontramos en Europa Central y del Este y en América del Norte (65.7 y 61.2 por 100 000 habitantes respectivamente). En mujeres, la incidencia más alta está en América del Norte y el Norte de Europa (35.6 y 21.3 por 100 000 respectivamente). En ambos sexos la incidencia más baja esta en África(14). En Europa, en varones, la incidencia más alta la encontramos en los países de Europa Central y del Este como Hungría (109), Macedonia (102), Serbia (99), y Polonia (90) y las más bajas en los países del Norte de Europa como Finlandia (45) y Suecia (29). En mujeres ocurre lo contrario, con una mayor incidencia en países del Norte de Europa como Dinamarca(55) y Holanda (44) y la más baja en el Este de Europa, Ucrania (9), o Rusia (10)(15). En China la situación es única, la alta tasa de mortalidad entre mujeres no es debida a una alta tasa de tabaquismo, sino que parece ser debida a otros factores como la exposición a la polución ambiental en los domicilios debido al humo de la cocina. El consumo de tabaco entre los hombres chinos se ha aumentado de un cigarrillo en 1952 a 10 en 1992, lo que se traduce en un aumento en la incidencia de ca. de pulmón y continuará aumentando significativamente. Este aumento del

cáncer de pulmón entre los varones chinos tiene una gran repercusión en la cantidad global de cáncer de pulmón en el siglo XXI(16).

EPIDEMIOLOGIA EN ESPAÑA

La previsión de Globocan de incidencia de cáncer de pulmón para 2015 fue de 23.119 casos en varones y de 5.205 en mujeres. El cáncer de pulmón es el segundo más prevalente en varones detrás del de próstata y el tercero en la mujer por debajo del de mama y el colorrectal. La mortalidad más alta la causa el Ca. de pulmón en varones. En mujeres la mortalidad debida al cáncer de pulmón es la tercera causa de muerte por cáncer después del Ca. de mama y Ca. colorrectal(1). En hombres desde el punto de vista geográfico, en el periodo de 2003-2007, La Rioja (42,1 por 100 000), Canarias (43,4 por 100 000) y Granada (43,4 por 100 000), presentaron tasas ajustadas muy bajas en comparación con Mallorca (59,5 por 100 000) y Asturias (59,4 por 100 000). En las últimas décadas se ha producido en España un descenso importante del consumo de tabaco en hombres y un aumento en las mujeres con estabilización en estos últimos años. Así la prevalencia del tabaquismo en 1978 era del 65% en los hombres y del 17% en las mujeres, mientras que en 2012 era del 27,9% en hombres y del 20,2% en la mujer. Este gradual abandono del consumo de tabaco en hombres y la incorporación del mismo en las mujeres tienen ya claras consecuencias en la incidencia y mortalidad de este cáncer por sexos. Desde el punto de vista temporal, la incidencia de cáncer de pulmón en hombres llegó a un periodo máximo en 2001 y 2003 y actualmente está empezando a disminuir. Por el contrario en mujeres, aunque con tasas aún bastante bajas, la incidencia aumentó de forma significativa pasando de una tasa de 7 por 100 000 entre 1993-1997 a una tasa de 11,2 por 100 000 de 2003 a 2007.

La supervivencia relativa a 5 años ajustada por edad del cáncer de pulmón de los pacientes diagnosticados entre 2000 y 2004 se situó en una posición intermedia en el contexto europeo. En hombres en España fue del 10%

mientras que fue más alta en Austria, 14,9%, y más baja en Bulgaria, 5,5% y la media europea del 12%. En mujeres fue del 14,7% mientras que la más alta fue la de Austria, 20,4% y la más baja en Escocia 9,5% y la media Europea del 15,9%. Estas diferencias posiblemente son debidas a los distintos recursos y sistemas sanitarios entre países, pero también a la variabilidad en el momento del diagnóstico lo que sugiere que un diagnóstico temprano es tremendamente importante para permitir más eficaces(17).

ETIOLOGÍA

La etiología del Ca. de pulmón va a depender de la interrelación entre la exposición a carcinógenos y la susceptibilidad individual a estos agentes.

TABACO:

Como agente único, es el agente causal más importante en el desarrollo del cáncer de pulmón. Comparado con los no fumadores, un fumador activo tiene un riesgo de desarrollar ca. de pulmón 20 veces mayor que un no fumador. La relación entre el tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón claramente se aprecia en fumadores (RR 8,4), exfumadores (RR 4,30), y fumadores de pipa y puros (RR 2.92). El riesgo es mayor para ca. de células pequeñas, el epidermoide y menor para el adenocarcinoma. Es también evidente en los dos sexos. No hay diferencias entre tabaco mentolado o no y es mayor para los cigarrillos sin filtro y los cigarrillos enrollados a mano. El riesgo aumenta con la cantidad fumada, la duración y el comienzo precoz(18).

El beneficio de dejar de fumar es significativo a cualquier edad. La probabilidad de desarrollar un ca. de pulmón disminuye a medida que aumenta el tiempo sin fumar pero incluso después de 40 años sin fumar, el riesgo de desarrollar un ca. de pulmón es mayor entre los exfumadores que en los nunca fumadores(19).

Los fumadores pasivos tienen entre un 20 y un 30% de mayor riesgo de ca. pulmón que los no fumadores. Se estima que la inhalación del humo del tabaco produce 3 000 muertes por cáncer de pulmón y 21 400 muertes al año globales(20).

ESTILO DE VIDA Y EJERCICIO

Los más estudiados han sido los alimentos que parecen tener un papel en la prevención, como frutas, vegetales y antioxidantes que se encuentran fundamentalmente en ellos. La revisión sistemática publicada en 2007 por la World Cancer Research Fund (WCRF) clasifica la asociación entre un factor alimentario y su relación con el cáncer en convincente, probable o limitada. En este informe con el grado de probable se encuentra una relación inversamente proporcional entre el consumo de frutas y verduras y el desarrollo del cáncer de pulmón(21).

En un estudio reciente, el aumento en la ingesta de fruta y vegetales disminuye el riesgo relativo de ca. de pulmón en 0,86, 0,92 para los vegetales y 0,82 para la fruta. En pacientes fumadores la disminución del riesgo es marcadamente significativa al aumentar en la dieta fruta y vegetales, no así para no fumadores o exfumadores y a partir de 400 g por día se dejan de obtener beneficios(22).

En numerosos estudios los vegetales crucíferos, como brócoli, col, coliflor, repollo verde y col de Bruselas, se han asociado con una reducción del cáncer del pulmón incluso después de ajustar por el consumo de cigarrillos. Esta disminución del riesgo de cáncer de pulmón parece estar en relación con los isocianatos, metabolitos de la clase fitoquímicos conocidos como glucosinolatos, que podrían ejercer su acción anti-cáncer bloqueando carcinógenos a través de la detoxificación de enzimas como la glutatión S-transferasa(23).

Otros antioxidantes implicados en la disminución del riesgo del ca. de pulmón son los carotenos, pero los datos disponibles son altamente

contradictorios. Aunque estudios observacionales han mostrado una disminución del riesgo de ca. de pulmón con el aumento de la ingesta de carotenos y el aumento de carotenos circulantes, especialmente en fumadores(24), los estudios prospectivos muestran un incremento del riesgo de cáncer de pulmón cuando se toman suplementos de carotenos y vitamina E(25,26). Esto puede ser debido a que la fruta y los vegetales contienen muchos nutrientes, diferentes de los carotenos, que pueden afectar al riesgo de ca. de pulmón y a que el metabolismo y las interacciones de los nutrientes procedentes de alimentos frescos son diferentes de las de productos manufacturados.

La importante contribución del tabaco al desarrollo del ca. de pulmón supone un gran desafío a la hora de detectar el papel que juegan los factores relacionados con el estilo de vida dado que el tabaquismo está también asociado a estilos de vida no saludables y puede afectar la concentración en la circulación de diferentes nutrientes, por ejemplo los fumadores tienden a tener menos concentraciones de antioxidantes aunque la dieta sea igual que la de los no fumadores(27).

La actividad física también se ha relacionado con una disminución del riesgo de ca. de pulmón. Un meta-análisis observa que la actividad física moderada y alta se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de pulmón del 13% a 30% (28), de acuerdo también con los hallazgos de la WCRF. Sin embargo los mecanismos biológicos específicos por los que la actividad física podría reducir el riesgo de padecer un cáncer de pulmón son aún desconocidos y debido a que entre los hábitos de vida asociados al tabaquismo se suele incluir sedentarismo, esto podría comportarse como un factor de confusión.

EXPOSICIÓN AMBIENTAL

El cáncer de pulmón es el tumor con mayor frecuencia relacionado con exposición ambiental. La estimación del porcentaje de tumores de pulmón

atribuibles a exposición laboral a carcinógenos varía mucho según los estudios, debido a las diferencias de la prevalencia de la exposición entre poblaciones y los riesgos asociados, pero se piensa que un 10% es una estimación razonable(29). La contribución de la exposición ambiental en los países industrializados es pequeña en comparación con la debida al tabaco pero más importante si la comparamos con otro tipo de exposición. Los agentes carcinógenos de exposición ocupacional más frecuentes son: benzopirenos, arsénico, cromo o níquel. El riesgo aumenta cuando la vía de contacto es la ingestión más que la inhalación como ocurre por ejemplo con la concentración de arsénico en el agua(30).

La exposición laboral a otros agentes es menos clara. Los resultados de estudios de casos y control muestran un aumento de riesgo cuando hay exposición a hidrocarburos policíclicos, cristales de silicio y gases de combustión de diesel(31,32). Un meta-análisis demostró que la silicosis aumenta 2.1 veces (95% CI = 2.0-2.3) la mortalidad por ca. de pulmón, esta asociación es todavía significativa cuando se ajusta al consumo de tabaco. El aumento de riesgo de cáncer de pulmón con la exposición a sílice sin el desarrollo de silicosis es menos claro, pudiendo estar el riesgo relativo en 1,2 IC: 1,3-1,9, pero este riesgo se anula cuando se ajusta por consumo de tabaco (RR = 1.0; 95% CI = 0.8-1.3)(33).

Otro agente, muy documentado, de exposición laboral que provoca un mayor riesgo de ca. de pulmón es el asbesto. Se ha descrito un aumento de hasta 5 veces tras la exposición a este grupo de minerales de silicatos de cadena doble, y dos veces mayor en pacientes expuestos a dosis altas respecto a los expuestos a dosis bajas. Tabaco y exposición asbestos actúan de forma sinérgica aumentando de forma marcada la incidencia de cáncer de pulmón(34).

La exposición a radiación también aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Podemos clasificar la exposición a radiación según el tipo de energía lineal

transferida, en baja: rayos X y rayos γ , y alta: neutrones, radón etc. La energía lineal transferida alta produce ionización de una densidad relativamente mayor que la baja. Así en dosis equivalentes el daño biológico es mayor con la alta que con la baja. Para los dos tipos de radiación los datos epidemiológicos los obtenemos de poblaciones expuestas a dosis mayores que las que experimenta la población general

- Energía lineal transferida alta: La exposición más representativa a este tipo de radiación es el radón. El radón es un gas inerte que se produce de forma natural del radio en el decay del uranio. Dos de los productos de decay del radón emiten partículas alfa que por su alta energía y masa pueden causar daño en el DNA de las células del epitelio respiratorio. Esto ha sido demostrado en estudios epidemiológicos de trabajadores de las minas de uranio, describiéndose que el 39% de las muertes debidas al cáncer de pulmón en mineros fumadores podrían ser debidas a la exposición al radón y el 70% de las muertes de mineros no fumadores(35). El tabaco y el radón tienen unos efectos sinérgicos en el riesgo de cáncer de pulmón. Por otra parte, el radón tiene un amplio interés social porque es responsable de la polución ambiental dentro de los edificios entrando en forma de gas derivado de las rocas del subsuelo. Varios estudios epidemiológicos han confirmado que el radón en las casas aumenta el riesgo de ca. de pulmón en la población general. Entre los carcinógenos de cáncer de pulmón, el radón es la segunda causa después del tabaco. De todas las muertes por cáncer de pulmón, de un 3 a un 20% son atribuibles a la exposición a este gas en todo el mundo, dependiendo del porcentaje de concentración de radón en cada país y del método de cálculo. Es mucho más probable que el radón cause ca. de pulmón en fumadores que en no fumadores pero es la primera causa de cáncer de pulmón en no fumadores(36). La exposición a radón puede prevenirse sellando o ventilando los sótanos.

- Energía lineal transferida baja: Es la derivada de los rayos X y los rayos gamma. Este tipo de radiación ha sido estudiado en los supervivientes de las bombas atómicas en Japón, en pacientes sometidos a estudios de imagen, y estudios en población expuesta ocupacionalmente a radiación. La exposición a una sola dosis de alta radiación en los supervivientes de la bomba atómica se asoció con un aumento significativo de riesgo de ca. de pulmón de forma dosis dependiente. El modelo lineal es el más razonable para extrapolar el riesgo de cáncer a dosis bajas(37). En pacientes la exposición a radiaciones ionizantes para diagnóstico puede acumular dosis moderadas en 193 por 1000 pacientes y altas o muy altas en 18.6 y 1,9 por 1000 pacientes al año(38).

Polución ambiental

El aire medioambiental puede contener muchos agentes carcinógenos la mayoría derivados de la combustión del gasóleo como hidrocarburos policíclicos aromáticos, metales como el arsénico, níquel y cromo. Esto es fundamentalmente grave en las ciudades. Un estudio en seis ciudades de Estados Unidos encuentra un incremento del 40% de cáncer de pulmón en ambientes urbanos, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas(39). Los datos del estudio de la sociedad americana para la prevención del cáncer muestran que cada incremento de 10 g/m³ de concentración de partículas suponen un incremento del cáncer de pulmón del 14%(40). En un estudio español se destaca que la reducción de 1µ/m³ podría suponer una reducción de 1 a 5 casos de muerte por cáncer de pulmón(41).

FACTORES INTRÍNSECOS DEL HUESPED

Además de los factores sociodemográficos y medioambientales, hay factores intrínsecos dependientes del huésped que influyen en la susceptibilidad para el desarrollo del cáncer de pulmón. Para entenderlos vamos a repasar la biología molecular del cáncer de pulmón, el proceso de

carcinogénesis y las alteraciones genéticas que podemos encontrar en estos pacientes.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PULMÓN

Hasta hace relativamente poco tiempo el cáncer de pulmón se trataba como una entidad homogénea diferenciando solo el carcinoma microcítico del no microcítico y el estadio clínico. La investigación clínica ha permitido, en los últimos años, que el tratamiento del cáncer de pulmón sea diferente en función de determinadas alteraciones moleculares como mutación del gen EGFR, ALK o ROS.ROS.

CARCINOGENESIS:

El proceso de iniciación tumoral y progresión, supone una multitud de pasos orquestados que provocan daño en el DNA: mutaciones producidas por el tabaco, carcinogénesis de campo y preneoplasias del epitelio de la vía aérea hasta el desarrollo del tumor. Aunque como hemos visto el tabaco se mantiene como el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón, solo un 10% de los fumadores lo desarrollaran. Así diferencias inter-individuales en susceptibilidad son moduladas por factores genéticos y epigenéticos que juegan un papel importante en la carcinogénesis del pulmón. Después del desarrollo del tumor primario, la acumulación de las alteraciones genéticas y epigenéticas adquiridas durante la expansión clonal, influyen en el proceso de invasión, metástasis y resistencia a los tratamientos oncológicos. La identificación y caracterización de estos cambios moleculares son de importancia crítica para mejorar la prevención de la enfermedad, la detección precoz y el tratamiento. El mayor conocimiento de estas alteraciones será un avance significativo hacia el pronóstico y el tratamiento individualizado para cada paciente.

Mutaciones somáticas

Han sido publicadas las mutaciones más frecuentes en cáncer de pulmón (42), tabla 1.

Tabla 1. Alteraciones moleculares recurrentes en adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide, y oat cell*

Tipo de Alteración	Adenocarcinoma	Ca. epidermoide	Oat-cell
Mutaciones de ciclo celular	TP53 (46%), CDKN2A(4%)	TP53 (91%), CDKN2A (17%), RB1 (7%)	RP53 92%, RB1 (75%)
	RTK/PI-K-MTOR: KRAS (33%), EGFR (14%), BRAF (10%), STK11 (17%), MET (8%), NF1(11%), PIKCA (7%), RIT1 (2%)	RTK/PI-K-MTOR: PI3CA (16%), PTEN (8%), HRAS (3%)	RTK/PI-K-MTOR: PTEN (5%)
Otras mutaciones	Respuesta al estrés oxidativo: KEAP1 (17%) Vía MYC: MGA (8%)	Respuesta al estrés oxidativo: CUL3 (6%), KEAP1 (12%), NFE2L2 15%	Desregulación epigenética: EP300 (11%), CREBBP (10%)
	Uniones aberrantes: U2AF1 (3%), RBM10 (8%)	Diferenciación escamosa: NOTCH1 (8%), ASCL4 (3%), NOTCH2 (5%)	Diferenciación neuroendocrina: NOTCH1 (15%), NOTCH2 (5%), NOTCH3 (9%)
Reordenamientos	ALK (3-8%), ROS1 (2%), RET (1%), NTRK1 (3%), NRG1 (2%), BRAF (3%) en no fumadores, ERBB4 (1%)	FGFRs rara	RB1 (13%), TP73 (7%), CREBBP(4%), PTEN (4%), RBL1 (3%)
Amplificaciones	TTF1 (14%), TERT (18%), EGFR (7%), MET (4%), KRAS (6%), ERBB2 (3%), MDM2 (8%)	Chr3q:SOX2 (43%), TP63 (29%), PIK3CA (38%), HES1 (26%)	Familia MYC (16%), SOX2 (27%), FGFR1 (8%), IRS2 (2%)
Delecciones	CDKN2A (20%)	CDKN2A (27%), PTEN (3%)	TP53, RB1, CDKN2A, Chr3p
Vías más frecuentemente alteradas	MAPK y PI3K, respuesta al estrés oxidativo, uniones RNA y procesamiento del remodelado del nucleosoma	Diferenciación escamosa, respuesta al estrés oxidativo, señalización MAPK y PI3K	Regulación del ciclo celular, señalización PI3K, regulación de nucleosomas transcripcional y remodelación, señalización NOTCH y diferenciación neuroendocrina

***Los porcentajes representan la prevalencia de mutaciones según cBioPortal for Cancer Genomics (www.cbioportal.org)**

Por otro lado el Cancer Genome Atlas Research Network ha descrito el perfil molecular de 230 adenocarcinomas. Se encontraron altos porcentajes de mutaciones somáticas a lo largo de toda la secuencia de exomas, una media de 8,87 por cada megabase de DNA(43). También se estudiaron mutaciones en los niveles de proteínas tirosina quinasa identificando eventos de fusión en genes ROS1, RET, PRKCB, NTRK, MET, y ALK en adenocarcinomas y en PRKCB, PRKCA, PKN1, FGR, FGFR1, FGR2, y FGR3 en carcinomas epidermoides. Estos hallazgos pueden tener un impacto clínico significativo y pueden dar lugar al estudio de nuevas aproximaciones terapéuticas que se centren en estas alteraciones.

Por el momento ya se han descubierto varias alteraciones genéticas susceptibles de tratamiento en el cáncer de pulmón:

- 1.- Mutaciones en protooncogenes: KRAS, EGFR, BRAF, PI3K, MEK, y HER2. De ellos el más importante es el EGFR (epidermal growth factor receptor) que juega un papel crítico en la regulación de las células normales, proliferación, apoptosis, y otras funciones celulares. Aproximadamente un 15% de tumores en pacientes caucásicos y un 35% de los pacientes del este asiático tienen mutaciones asociadas al gen EGFR.
- 2.- Reordenación estructural en ALK ROS1 y posiblemente RET.
- 3.- Amplificación de protooncogenes como MET en adenocarcinomas y FGFR1 y DDR” en carcinomas epidermoides.
- 4.- Sobreexpresión de oncogenes por microRNAs.
- 5.- Inactivación de genes supresores como TP53, RB1, CDKN2A, FHIT, RASSF1A, y PTEN

6.- Aumento de la actividad de telomerasas que contribuye a la inmortalidad tumoral por el mantenimiento de la longitud de la telomerasa a través de síntesis *de novo* de telómeros y elongación de telómeros existentes, 100% de tumores microcíticos y 80% a 85% de los tumores no microcíticos.

Todas estas alteraciones se correlacionan con la historia de tabaquismo así como con la raza y el sexo, sugiriendo el posible papel de la genética del huésped en el desarrollo del cáncer del pulmón.

En la práctica clínica todos estos hallazgos en la biología molecular tienen utilidad en distintos aspectos:

- Descubrimiento de biomarcadores que permitan el diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad, sin embargo no se ha conseguido que ninguno de ellos sea consistentemente útil debido a la ausencia de la sensibilidad y especificidad adecuadas.
- Desarrollo de nuevos tratamientos: los inhibidores de EGFR y ALK están actualmente aprobados en el tratamiento del cáncer. Los inhibidores de la angiogénesis como el bevacizumab están también disponibles para el tratamiento del cáncer de pulmón. Estos tratamientos son el inicio de una prometedora línea de tratamientos personalizados para el cáncer.
- Descubrimiento de biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento. En estadios avanzados del carcinoma no microcítico de pulmón la mutación EGFR o el reordenamiento de ALK, ALK-EML4 fusión tiene un valor predictivo para la respuesta a inhibidores de tirosina quinasa o ALK tirosinquinasa. La fusión EML4-ALK parece pronosticar una peor respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. Son mutuamente excluyentes la mutación EML4-ALK y las mutaciones EGFR y KRAS y es más frecuente en no fumadores o pequeños fumadores. La biología molecular también

puede ayudar a encontrar factores predictivos de sensibilidad a quimioterapia estándar. Por ejemplo, la expresión baja de ERCC1 se asocia con un aumento de sensibilidad a tratamientos basados en platino(42,43). RRM1 es el objetivo principal del antimetabolito de gemcitabina que directamente bloquea RRMM1 e inactiva de forma irreversible la ribonucleotido reductasa. Los niveles altos de RRM1 se asocian a resistencia tumoral y los niveles bajos a mayor sensibilidad al tratamiento con gemcitabina(46).

Microambiente tumoral

El microambiente tumoral, las interacciones complejas de los diferentes tipos de células y la liberación de señalización molecular es uno de los puntos clave en el desarrollo del cáncer. La inmunidad innata es la primera línea de defensa, en la que están implicadas las células natural killer (NK), los macrófagos y los neutrófilos. Dentro de los tumores nos vamos a encontrar con células estromales, fibroblastos asociados al cáncer, células troncales tumorales y una variedad de células inmunológicas. El microambiente tumoral provoca la supresión de la respuesta inmune, favorece el crecimiento tumoral y ayuda a las células tumorales a evadir la vigilancia inmune. Las células inmunes asociadas a los tumores son los macrófagos asociados a tumor, células dendríticas, células T citotóxicas y reguladoras, células natural killer y células mieloides derivadas de las células supresoras. La alteración del microambiente dentro del tumor se produce porque las células tumorales pierden el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I así como las variantes antigénicas y se secretan de forma activa diferentes factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial, VEGF, y el factor estimulante de colonias granulocito macrófago GM-CSF. Las células inmunes presentes en el microambiente tumoral no son capaces de cumplir correctamente su misión, y las nuevas células inmunes que infiltran el tumor serán activadas por vías alternativas dando lugar a un fenotipo alterado. Los macrófagos

asociados a tumor (TAM) muestran una alta frecuencia de fenotipo M2 pro-tumor, el cual se acumula en el estroma y se correlaciona con pobres resultados y disminución de la supervivencia global. Estos macrófagos activados por otras vías muestran una capacidad disminuida de presentar el antígeno y de estimular de forma apropiada a las células T. En contraste los macrófagos de fenotipo M1 se acumulan intra tumor y muestran funciones antitumorales a través de la expresión de HLA-DR y el factor de necrosis tumoral alfa. Una alta densidad de macrófagos CD68 + se correlaciona con aumento de la supervivencia en NSCLC.

La inflamación crónica también puede jugar un papel significativo en el ambiente tumoral a través de la liberación de oxígeno y nitrógeno reactivo así como factor de necrosis tumoral alfa. Además activa la inmunidad innata con la posterior liberación de citoquinas facilitando el crecimiento tumoral a través de la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) y la supresión subsecuente de las respuestas inmune adaptativa. Los tumores de pulmón no microcíticos (NSCLC) con frecuencia presentan áreas hipoxicas que provocan la liberación de factores proangiogénicos como VEGF, incrementando así la angiogénesis tumoral.

Inmunovigilancia

El escape al sistema inmune es esencial para la diseminación tumoral. Varios mecanismos están implicados en la evasión al sistema inmune:

- Resistencia a la lisis tumoral debido a una deficiente expresión del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Pobre expresión de epitopos inmunogénicos
- Liberación de citoquinas inmunosupresoras.
- Apoptosis de células T.
- También puede contribuir el establecimiento de un estado de inmunosupresión dentro del microambiente tumoral.

Así se ha visto que los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ presentes en el microambiente tumoral son menos efectivos y con menor respuesta a la activación de las células T receptor. Hay alteraciones en la producción de IL-10 por los linfocitos CD8⁺, de forma que en pacientes con ca. de pulmón precoz la IL-10 se produce en una mayor proporción que en estadios avanzados. Igualmente hay un cambio en la proporción de linfocitos T CD8⁺ efectores/memoria en el estroma tumoral que podría explicar su alteración en el cáncer de pulmón (47).

En los últimos años se están desarrollando nuevos agentes terapéuticos que intentan desbloquear los frenos naturales de las células a la respuesta inmune para evitar la autoinmunidad. Los linfocitos T CD8⁺ activados expresan un receptor y pasan a ser linfocitos T citotóxicos antígeno-4 (CTLA-4), que también bloquean B7 con alta afinidad limitando la subsiguiente activación de linfocitos T por CD 28. La muerte celular programada-1 (PD-1), es otro receptor de superficie de las células T de la superfamilia B7-CD28. Está expresado en muchos tipos de células, incluidos linfocitos T activados, células B y células NK. Los ligandos a este receptor son ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) y 2 (PD-L2), el bloqueo del receptor o de sus ligandos disminuye la producción de citoquinas y la lisis tumoral por inhibición de la respuesta inmune. Mientras que la activación de las células CTLA4 limita el inicio de la activación de las células T en los ganglios linfáticos, PD-1 actúa posteriormente disminuyendo la actividad de las células T en el microambiente tumoral. En algunos tumores PD-1 esta sobre regulada en los linfocitos que infiltran el tumor, y hay una sobreexpresión de PD-L1. Se ha propuesto que a través de estos mecanismos los tumores pueden inducir una anergia de células T y evitar el proceso de antigenemia tumoral.

Con esta gran variedad de herramientas inmunosupresoras que existen en los tumores, durante mucho tiempo se han investigado terapias

inmunosupresoras que han fracasado en la erradicación del cáncer de pulmón hasta los últimos años en los que este esfuerzo científico ha comenzado a dar sus frutos. El objetivo de la inmunoterapia es aumentar la respuesta inmune específica dirigida contra el tumor. Los tratamientos inmunológicos que se están ensayando son:

- Administración de inhibidores de los puntos de bloqueo de la respuesta inmune.
- Vacunas.
- Transferencia de células inmunes generadas in vitro.
- Inmunoterapia con células dentríticas.
- Citoquinas recombinantes.

SCREENING

La prevención, más que el escreening, es la estrategia más efectiva para reducir la mortalidad del cáncer de pulmón. La mayoría de los tumores de pulmón son atribuibles al tabaco, incluso en los no fumadores una proporción importante de tumores se atribuye a la exposición al humo ambiental.

Sin embargo algunas características del cáncer de pulmón sugieren que los programas de screening podrían ser efectivos: alta morbilidad y mortalidad, alta prevalencia, individuos con factores de riesgo, en algunos tumores de pulmón hay una fase preclínica larga y hay evidencia suficiente que nos dice que el tratamiento es más efectivo en estadios precoces. De esta forma con el screening se podrían detectar tumores en estadios más precoces, aumentar la probabilidad de curación y permitir una resección quirúrgica más limitada. El éxito del screening del cáncer de pulmón se evalúa por las tasas de detección, el estadio en el momento del diagnóstico, la supervivencia, la mortalidad causa específica y la mortalidad global. Los

parámetros más importantes son la mortalidad causa específica y la mortalidad global.

Modalidades del screening

- Rx tórax y citología de esputo: no está recomendado. Hay al menos siete estudios a gran escala seis de ellos aleatorizados que utilizan estos procedimientos para realizar el screening. Ninguno de ellos ha demostrado un beneficio en mortalidad, aunque solo uno, el Prostate, Lung, Colorectal y Ovario, cáncer screening (PLCO), compara screening con no-screening. En este estudio se realizaba una radiografía de tórax postero-anterior basal y luego anualmente durante 3 años. El estudio incluía el mismo número de mujeres que de hombres, no tenían factores de riesgo establecidos. Tras 13 años de seguimiento no hubo diferencias entre el grupo de screening y el de control y no hubo diferencias en mortalidad por cáncer o en los estadios de la enfermedad. Sólo aproximadamente un 20% de los tumores en el grupo del screening fueron detectados por el mismo.
- TC de baja dosis: El TC de baja dosis obtenido sin contraste durante una única inspiración máxima mantenida durante un tiempo de 25 segundos, se ha utilizado como método de screening en varios estudios. El más importante es el National Lung Screening Trial (NLST) que es el único ensayo que ha demostrado beneficio en mortalidad. Varios estudios observacionales demuestran que el TC de baja dosis puede identificar estadios precoces asintomáticos de carcinoma de pulmón: Early Lung Cancer Project (ELCAP), International ELCAP, The Mayo Clinic CT study y el Continuous Observation of Smoking (COSMOS). Además hay otros siete estudios en marcha en Europa que difieren en la estrategia de reclutamiento, número de screenings, y en la no realización de ninguna prueba en el grupo control, de ellos el único que ha demostrado mejoría en supervivencia es un estudio realizado en Noruega y Bélgica (NELSON).

National Lung Screening Trial

Es un estudio aleatorizado que compara el screening anual con TC de baja dosis con Rx anual en una población de riesgo entre 55 y 74 años con historia de tabaquismo de al menos IPA 30. Se interrumpió después de que un análisis interno demostrara un beneficio estadísticamente significativo con la realización de TC de baja dosis en esta población. Con un seguimiento mediano de 6 años se diagnosticaron 645 casos de cáncer de pulmón por 100 000 habitantes al año en el grupo de screening y 572 en el grupo control. Las muertes por cáncer de pulmón por 100 000 habitantes año fue de 247 en el grupo de screening y 309 en el grupo control, lo que supone una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón del 20% y una reducción absoluta de 62 muertes por 100 000 personas/año. Se detectaron menos estadios IV en el grupo de screening que en el grupo de Rx con el segundo y tercer TC lo que sugiere que la detección precoz reduce la incidencia de tumores en estadios avanzados. El 70% de los tumores detectados por TC y el 56,7% de los detectados en Rx fueron estadios I y II. Se definieron como hallazgos positivos la presencia de un nódulo no calcificado de 4 mm o cualquier nódulo no calcificado en Rx. Con estos criterios el número de radiografías con nódulos anormales fue del 6,9% en el porcentaje de falsos positivos fue alto del 96,4% y 94,5% en TC y radiografía respectivamente. El seguimiento de los falsos positivos se realizaba según criterio de cada institución pero la mayoría, el 90,2% y 92,7%, de falsos positivos en CT y Rx tuvieron un segundo procedimiento diagnóstico. En general, este segundo procedimiento fue otra prueba de imagen pero en 297 e los pacientes diagnosticados con TC y 121 de los diagnosticados con Rx, fue un procedimiento quirúrgico. El porcentaje de efectos adversos debido a complicaciones de diagnóstico fue bajo, 1,4 en el grupo de CT y un 1,6 en el grupo de Rx(48).

NELSON

Es un estudio aleatorizado con intervalos de screening a 1 año, 2 años y 2,5 años, y compara con no screening en una población de fumadores o antiguos fumadores. El estudio está diseñado para detectar un 25% de descenso de mortalidad en 10 años. A diferencia de otros estudios, los supervivientes de cáncer de pulmón a los 5 años, fueron incluidos en el estudio. Este es un grupo de muy alto riesgo. Después de una mediana de seguimiento de 8,16 años se detectaron 196 cánceres en el grupo de screening el 66% en estadio I(49).

DANTE

Es un estudio aleatorizado que incluye pacientes fumadores de edades entre 60 y 74 años. Compara TC helicoidal anual con un grupo control al que se realizaba de forma basal, Rx tórax y citología de esputo. Se detectó carcinoma de pulmón en el 8,2% del grupo de screening y 6% en el grupo control. Aunque hubo más estadios I detectados en el grupo de screening, el número de tumores avanzados y la mortalidad por ca. de pulmón fue la misma. Los autores remarcan que esto puede ser debido al pequeño tamaño muestral(50).

DLCST

El Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial, es otro estudio aleatorizado en fumadores de la menos IPA 20 de edades entre 50 y 70 años. La incidencia de ca. de pulmón fue de 0,83%, 9 de los 17 casos detectados fueron estadio I. Después de 5 años de screening hubo un aumento de la incidencia de cáncer estadio I-II B en el grupo de screening pero no en tumores avanzados. No hubo diferencias en mortalidad cáncer específica o mortalidad global. Las razones podrían ser que la población tenía bajo riesgo de cáncer de pulmón, la definición de estudio alterado en el grupo de TC disminuyó el número de falsos negativos pero hizo que la detección fuera en estadios más avanzados y por último el estudio tenía bajo poder estadístico para detectar diferencias en mortalidad(51).

MILD

Multicentric Italian Lung Detection compara un TC anual o bianual con no screening en fumadores de más de 20 paquetes año en el momento del estudio o en los 10 años previos y de 49 años o mayores. No encuentra diferencias en mortalidad en los dos grupos. Sin embargo el estudio se considera de baja calidad y alto riesgo de sesgo porque la aleatorización fue inadecuada, el grupo control se incluyó en otro ensayo posterior y el riesgo de desarrollar ca. de pulmón era más bajo que en otros estudios(52).

LUSI

El German Lung Cancer Screening Intervention Study compara TC anual durante 4 años con no intervención en pacientes de 50 a 69 años de edad con historia de tabaquismo de 25 años o más de al menos 15 cigarrillos al día o más de 30 años fumando al menos 10 cigarrillos al día. En el primer año de screening se detectaron hallazgos sospechosos en un 22% de los pacientes. La mayoría de ellos tuvieron que repetir el estudio de imagen en 3 a 6 meses, en 1,6% de los participantes se realizó una biopsia y hubo un 1,1% de detección de cáncer de pulmón. Entre la 2ª y 4ª vuelta de screening el porcentaje de rellamadas disminuyó a un 3-4% y la detección de cáncer fue del 0,5% en cada vuelta(53).

Biomarcadores

Dado el coste y la dosis acumulada de radiación debida a las TC y el alto porcentaje de falsos positivos, también se esta investigando el valor de biomarcadores no invasivos. Los biomarcadores pueden ser utilizados para evaluar el riesgo de cáncer de pulmón, la probabilidad de que un nódulo sea cáncer y como screening primario previo a una TC. Las investigaciones han evaluado material de diferentes fuentes como sangre, esputo, aliento y epitelio de la vía aérea con de varias formas como microRNA, metilación anticuerpos tumorales, proteínas plasmáticas, células de la vía aérea, y fragmentos complementarios. Varios estudios han encontrado prometedores la utilización de algunos de ellos. Por ejemplo los miRNA,

cadenas cortas simples de RNA que están implicados en la supresión de proteínas que codifican genes y pueden estar involucrados en la oncogénesis. Se han evaluado las firmas genéticas e miRNA en 939 participantes en ensayo clínico de screening MILD. El diagnóstico de miRNA para la detección de ca. de pulmón tuvo un 87% de sensibilidad y un 81% de especificidad. El valor predictivo negativo fue del 99% y la combinación de miRNA y TC de baja dosis supuso una reducción en 5 veces de los falsos positivos(54). Igualmente utilizando una firma de 13 miRNA en 1113 participantes en el ensayo de screening COSMOS describen una sensibilidad del 77,8 y una especificidad del 74,8% con un factor predictivo negativo del 99%. Los autores concluyen que puede utilizarse como primer método de screening(55).

También se ha estudiado un análisis de sangre que mide autoanticuerpos asociados a antígenos de ca. de pulmón. De 61 pacientes 4% con cáncer de pulmón 25 tenían los anticuerpos positivos, sensibilidad del 41%. La presencia de autoanticuerpos aumentó el riesgo de padecer ca. de pulmón en 5,4 veces respecto a los pacientes sin anticuerpos(56). Otra alternativa para calcular la probabilidad de que un nódulo pulmón sea maligno es una clasificación de la expresión génica en líneas celulares de la vía aérea recogidas del bronquio principal en el momento de la broncoscopia. Se ha descrito en 341 pacientes 63 de los cuales no tenía diagnóstico tras broncoscopia, una sensibilidad del 89% y una especificidad del 47% con este método, la combinación de esta clasificación con la broncoscopia aumentaba la sensibilidad hasta el 98% independientemente de la localización y el tamaño de la lesión(57).

En resumen podemos decir que el screening con Rx o TC de baja dosis demuestra:

- Que las radiografías de tórax no reducen la mortalidad por cáncer de pulmón aunque los datos son limitados en mujeres.

- Que el TC de baja dosis tiene mayor sensibilidad que la Rx tórax en la identificación de tumores pequeños asintomáticos.
- Rx tórax y TC tienen altos porcentajes de falsos positivos de forma que son necesarios test adicionales tanto no invasivos como invasivos para llegar al diagnóstico final.
- El NLST es el estudio aleatorizado de mayor tamaño de screening en individuos de alto riesgo, demuestra un beneficio en reducción de mortalidad por cáncer de pulmón del 20%
- La cuestión coste-efectividad es un aspecto de gran interés porque los costes asociados al screening y especialmente al seguimiento de algunos falsos positivos, son altos. Por otra parte el relativamente bajo porcentaje de complicaciones debido al procedimiento podría no ser reproducible en otros contextos y los perjuicios podrían ser mayores de lo que se ha descrito en este ensayo.

Desventajas del screening:

- Evaluación del nódulo pulmonar solitario: No está claramente establecida la actitud a seguir tras el descubrimiento de un nódulo pulmonar solitario. El 50% de los hallazgos del screening consistirán en la aparición de un nódulo pulmonar solitario por lo que antes de iniciar un programa de este tipo es importante determinar cuales serán los pasos a seguir cuando aparezcan. En el estudio NLST se define un hallazgo positivo como un nódulo mayor o igual a 4 mm y se considera que los falsos positivos de nódulos menores de 4 mm es de un 96% con una probabilidad en este caso de cáncer de pulmón de un 1%. El porcentaje de cáncer de pulmón que no hubiera sido diagnosticado y los falsos positivos hubieran aumentado del 1% y 15% al con un umbral de 5 mm y del 10% y 65,8% respectivamente si se hubiera sido de 10 mm. En el estudio de la Clínica Mayo al 18% de los participantes se les practicaron resecciones de lesiones benignas(58).

De la misma forma, en un estudio alemán(59), el 20% de los nódulos resecados fueron nódulos benignos, como también lo fueron el 24 y el 27% de las resecciones realizadas en los estudios NLST(48) y NELSON(60) respectivamente.

- Radiación: A pesar de ser un TC de baja dosis, el screening con TC supone una cierta radiación para los pacientes, la dosis efectiva para un TC estándar es de 7 mSv mientras que para un TC de baja dosis es de 1,5 mSv, lo que supone la mitad de la exposición a radiación ambiental en 1 año que es de 3 mSv aproximadamente. La Asociación Americana de Física Médica pone el umbral de radiación potencialmente asociada a neoplasias en 50 mSv. Los autores del NLST estiman que el riesgo de radiación en fumadores de 55 años supone de una a tres muertes por cáncer de pulmón por cada 10 000 screening realizados y 0,3 nuevos ca. de mama por cada 10 000 mujeres. Este daño potencial del screening remarca la importancia de tener demostrada una reducción de la mortalidad por ca. de pulmón en los ensayos de screening realizados.
- Coste: El análisis coste-efectividad del NLST muestra que el screening cuesta 81.000 \$ por año de vida ajustado a calidad y el coste por vida salvada es de 19.000 \$(61). Comparando con la mamografía para el screening del ca. mama en mujeres de 40 a 80 años es aproximadamente 58.000 \$ por año de vida ganado ajustado por calidad y la de la colonoscopia comenzando a los 50 años de 56.800 \$.
- Sobrediagnóstico: El sobrediagnóstico es un problema dentro del screening del cáncer de pulmón como lo es en el diagnóstico del cáncer de mama y especialmente el cáncer de próstata. La mayoría de los tumores letales tienen un tiempo de duplicación de 50 a 150 días, y con el screening se pueden diagnosticar tumores con tiempo de duplicación de 400 días o más. Este lento crecimiento es más importante en los tumores que se presentan como opacidades puras en vidrio

deslustrado o con parte sólida. En el estudio de la clínica Mayo un 27% de los tumores detectados tenían tiempo de duplicación de 400 días(58). En el estudio NLST se estimó que el porcentaje de sobrediagnóstico podría ser del 18,5%(48).

Las recomendaciones de los grupos de expertos son:

- Sociedad Americana de Cirugía Torácica: recomiendan screening con TC de baja dosis en individuos que cumplan los criterios del NLST, aunque extienden la edad de screening a individuos de alto riesgo entre 55 y 79 años aconsejando iniciar el screening a los 50 años en individuos con un riesgo acumulado del 5% o mayor en los 5 años siguientes(62).
- Sociedad Americana de Oncología Médica: aconseja informar al paciente del riesgo-beneficio del screening y el desarrollo de un registro para recoger los test y el seguimiento, hábito tabáquico, exposición a radiación y experiencia del paciente, así como enfatizar en la importancia de dejar de fumar(63).
- Sociedad Canadiense de Medicina preventiva: recomienda el screening en adultos asintomáticos de edad entre 55 y 74 años con al menos IPA 30 paquetes año de historia de tabaquismo que fuman actualmente o dejaron de fumar hace menos de 15 años con TC de baja dosis en 3 años consecutivos(64).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): en individuos de bajo riesgo o riesgo moderado no recomiendan screening. En individuos de alto riesgo definidos como edad de 55 a 74 años con una historia de tabaquismo de 30 o más paquetes año o que dejaron de fumar en los 15 años previos, o edad mayor o igual de 50 años con historia de 20 paquetes año y un factor de riesgo adicional distinto de fumador pasivo. Aunque las guías advierten que la duración del screening no está clara aconsejan un mínimo de 1 TC al año durante 3

años y sugieren continuar con CT anuales hasta que el paciente no sea candidato a tratamientos radicales. También hacen incapié que el screening debe hacerse en el contexto de un equipo multidisciplinar que incluya radiólogos, neumólogos, cirujanos torácicos, para manejar los test positivos(65).

- Medicina preventiva de Estados Unidos: CT de baja dosis anual en adultos de alto riesgo de 55 a 80 años. Se consideran de alto riesgo individuos con historia de tabaquismo de 30 o más paquetes año y fumadores actuales o que lo dejaron en los 15 años previos. El screening se debe suspender cuando hayan pasado 15 años desde el cese de la inhalación de tabaco o limitarlo a la esperanza de vida(66).

DIAGNÓSTICO:

El manejo de un paciente en el que se sospecha un carcinoma de pulmón, comienza con la realización de una cuidadosa historia clínica y exploración física. En la historia clínica se debe recoger síntomas por aparatos: respiratorio, músculo esquelético, óseo, neurológico, así como la presencia de síndrome constitucional: astenia anorexia y pérdida de peso. En la exploración física se debe prestar especial atención a la aparición de ganglios supraclaviculares, edema facial y braquial con ingurgitación de venas yugulares, hepatomegalia, y focalidad neurológica.

A partir de este momento las pruebas diagnósticas irán dirigidas a conseguir un diagnóstico rápido y preciso que permita decidir cuál es el tratamiento más adecuado para cada paciente según estadio y a las preferencias del paciente.

Analítica general:

Siempre se debe disponer de analítica general con hemograma, perfil hepático y renal. De esta forma tendremos una visión general de la

situación del paciente, anemia, situación nutricional. Las alteraciones de la función hepática obligan a estudio de imagen del hígado, la elevación del calcio puede indicar presencia de metástasis óseas, la elevación de la fosfatasa alcalina puede ser debida a la presencia de metástasis hepáticas u óseas, si la GGT es normal, este incremento haría sospechar metástasis óseas y si está alterada hepáticas.

Radiología

Rx Tórax y Tomografía axial computerizada:

En general la primera sospecha de cáncer de pulmón, es debida a alguna alteración visualizada en Rx tórax que se solicita por algún síntoma respiratorio, ya que hasta un 5-10% de los pacientes presentan alguna anomalía en la Rx tórax antes de que aparezcan síntomas.

La siguiente prueba de imagen que debe realizarse es una tomografía computerizada del tórax incluyendo hígado y suprarrenales (TC). Ayuda a definir no sólo la extensión clínica de la enfermedad, si no también qué pruebas deben realizarse a continuación para llegar lo más rápido posible a la correcta estadificación y a la obtención de una muestra histológica de calidad para el diagnóstico anatomopatológico.

En general los pacientes con carcinoma de pulmón pueden ser divididos en 4 categorías con respecto a los hallazgos radiológicos en la TC(57):

- Grupo A: Pacientes con infiltración del mediastino alrededor de vasos y bronquios de forma que no se puede discriminar la presencia de ganglios linfáticos de pequeño tamaño.
- Grupo B: Pacientes con afectación ganglionar mediastínica en los que sí se puede medir el tamaño de los ganglios.
- Grupo C: Pacientes con tumores centrales grandes o con afectación ganglionar hilar, lo que supone un riesgo alto de afectación ganglionar

mediastínica, 2-25%, por lo que aunque no se aprecie en la TC debe descartarse dicha afectación con otras técnicas.

- Grupo D: Pacientes con tumores pequeños periféricos en los que el riesgo de enfermedad ganglionar mediastínica o metastásica es muy bajo.

Tomografía por emisión de positrones:

La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) tiene un papel muy relevante en la evaluación de un paciente con carcinoma de pulmón y debe realizarse siempre que no se haya detectado afectación metastásica en la TC. Aporta información sobre el tumor primario, la afectación ganglionar, la afectación a distancia, la actividad metabólica del tumor y, posteriormente, la respuesta al tratamiento. También es de gran ayuda a la hora de delimitar volumen a irradiar. Sin embargo no es un test definitivo y es necesaria una confirmación histológica de los hallazgos siempre que estos modifiquen el tratamiento que va a recibir el paciente.

Globalmente tras la realización de la PET un 20% de pacientes presentan afectación metastásica o afectación ganglionar N2 ó N3. Sin embargo, se puede producir una sobre estadificación en un 4,8% de pacientes tanto por falsos positivos en mediastino como a distancia(67), lo que supondría la pérdida de un tratamiento curativo en esos pacientes, por eso es necesario confirmar histológicamente lesiones dudosas.

El PET en la estadificación del tumor primario:

Debido a la mala resolución espacial, la PET-TAC no tiene ventajas sobre CT/RNM en la delimitación de la infiltración tumoral a nivel local. Sin embargo sí que es útil en determinadas circunstancias como cuando hay atelectasias obstructivas o consolidaciones, a excepción de los carcinomas de células alveolares con escasa captación (68,69). Otra posible ventaja de la PET sobre la imagen convencional, es el diagnóstico de enfermedad pleural maligna, dado que en la TAC podemos ver engrosamientos

pleurales o nodularidad pleural, pero no saber si son de naturaleza benigna inflamatoria o maligna. Varios estudios apuntan a una sensibilidad del 88,8%, especificidad del 94,1 % y precisión del 91,4% de la PET en estos casos(70,71).

Estadificación ganglionar:

Indudablemente la afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importante en el carcinoma de pulmón y fundamental a la hora de decidir el tratamiento. El criterio más ampliamente utilizado para definir ganglios patológicos en CT axial es la presencia de adenomegalias con eje corto mayor de 1 cm. Con este criterio diferentes estudios han dado una sensibilidad al TC 45,5-70%, especificidad 77-87%, valor predictivo positivo 26-45,5%, valor predictivo negativo 74,3 al 93%, mientras que para el PET-TAC estos valores estaría entre 93-78%, 95,8-82%, 93-74,3 y 95-88 respectivamente (72,73). De esta forma se reduce el número de toracotomías innecesarias con la realización de una PET-TC de estadificación. Sobre la cuestión de si el PET puede reemplazar a la mediastinoscopia las guías de la American College of Chest Physicians (ACCP), recomiendan que en el grupo A, como se definió previamente según los hallazgos en TC, cuando hay una afectación mediastínica evidente no es necesaria una confirmación histológica. En los grupos B y C, esto es, pacientes con ganglios discretamente aumentados de tamaño y ganglios mediastínicos normales en la TC respectivamente, se debe realizar una confirmación histológica mejor que únicamente pruebas de imagen. En estos casos la confirmación histológica se debe intentar primero mediante ecografía transbronquial o transesofágica a excepción de tumores en lóbulo superior izquierdo en los que, cuando se necesita confirmación del mediastino, los ganglios de ventana aorto pulmonar se deben abordar vía Chamberlain, por mediastinoscopia cervical extensa o videotoracoscopia. En el grupo D, tumores pequeños periféricos sin afectación ganglionar radiológica, no se requiere confirmación histológica

dado que en este grupo los falsos negativos de la TC son del 9% y de la PET-CT del 5%.

Otra ventaja importante del PET-TC es la identificación de metástasis ganglionares en sitios que no se visualizan fácilmente con la imagen convencional como la ventana aorto-pulmonar, el mediastino anterior, y el área subcarinal, la detección por PET-TC de ganglios sospechosos en estas áreas exige confirmación histológica de las mismas.

Metástasis a distancia:

El fallo en la identificación de metástasis extratorácicas se considera una de las razones más importantes de la pobre supervivencia en tumores de pulmón potencialmente curables. Los sitios más frecuentes de aparición de metástasis son: las glándulas suprarrenales, el cerebro, el hígado, los huesos, riñón y ganglios abdominales.

Las masas suprarrenales pueden aparecer hasta en un 20% de tumores no microcíticos de pulmón, 2/3 serán adenomas. El gold estándar para su diagnóstico es la biopsia percutánea pero es invasiva y difícil de realizar. La sensibilidad y especificidad de la PET-TC está entre 80-93 y 89-90% respectivamente(74,75). Para la detección de metástasis óseas. En un meta-análisis realizado para comparar la capacidad para diagnosticar las metástasis óseas por PET-TC, PET y resonancia nuclear magnética (RNM) se concluyó que el PET-TC tiene mayor valor diagnóstico, sensibilidad, especificidad y odds ratio diagnóstica que cualquier otro método de imagen(76).

La PET-TC tiene baja sensibilidad en la detección de metástasis cerebrales debido a la alta captación fisiológica de la glucosa por las células cerebrales, mientras que si tiene una buena especificidad para detectar metástasis hepáticas comparado con TC(69).

Obtención de muestra histológica

Actualmente hay una gran variedad de técnicas disponibles: citología de esputo, fibrobroncoscopia, PAAF guiada por ecobroncoscopia (EBUS) o ecoesofagoscopia (EUS), punción transtorácica, para establecer el diagnóstico anatomopatológico definitivo. Los principales objetivos a la hora de seleccionar la técnica son:

- Maximizar el rendimiento de la técnica seleccionada para diagnóstico y estadificación.
- Utilizar siempre los test menos invasivos.

Citología de esputo:

Es la técnica menos invasiva, el éxito de esta técnica depende del número de muestras analizadas, deben ser al menos 3, de las técnicas de conservación y de la localización y tamaño del tumor. La mayor parte de citologías de esputo positivas provienen de pacientes con esputos hemoptoicos, valores bajos del volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV1), tumores mayores de 2,5 cm, tumores centrales y tumores de células escamosas(77). La citología de esputo es particularmente útil en pacientes con tumores centrales. En centros con protocolos establecidos para la recogida y procesamiento de las muestras, la sensibilidad va del 42 al 97% y la especificidad del 68 al 100%, mientras que los falsos positivos son del 8% y los falsos negativos del 10%(78). Cuando los tumores son periféricos, la mayoría de estudios indican una bajada de la sensibilidad hasta el 49%.

Broncoscopia flexible:

La rentabilidad de la broncoscopia para el diagnóstico es mayor cuando la lesión tumoral es central con componente exofítico endobronquial, cuando hay diseminación submucosa o cuando el tumor es peribronquial y produce compresión extrínseca. En estos casos la sensibilidad de la broncoscopia está alrededor del 88%. Se recomiendan al menos 3 biopsias

de la lesión visible. La sensibilidad de lavados y cepillados es baja entre un 48 y un 59% respectivamente. Cuando se realiza punción endobronquial en lesiones con diseminación submucosa o compresión extrínseca, se aumenta la sensibilidad. En los casos de lesiones periféricas, sin afectación bronquial la sensibilidad de la broncoscopia baja hasta un 57%. Se puede aumentar si se combina con fluoroscopia y tomando mayor número de muestras y sobre todo si en el TC se aprecia un bronquio introduciéndose en la lesión, así como en aquellos tumores mayores de 2 cm.

PAAF guiada con EBUS:

El ecógrafo aporta una imagen radial de las estructuras adyacentes al bronquio y guía a través del bronquio hasta la lesión. Un meta-análisis reciente encuentra que la ecografía transbronquial tiene una sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones peribronquiales del 73% y del 100%, con mejores resultados para lesiones mayores de 2 cm(79). El porcentaje de pneumotorax por esta técnica es del 1%. Son necesarios estudios bien diseñados y con tamaño suficiente para cuantificar la precisión del EBUS en la práctica clínica así como para caracterizar a los pacientes que se pueden beneficiar de esta técnica.

Electronavegador:

El Electronavegador es un dispositivo guiado por imagen que permite la localización de áreas periféricas a nivel de bronquios accesorios. Consigue diagnósticos hasta en el 74% de este tipo de lesiones. Cuando se combina con EBUS el porcentaje de éxito puede llegar hasta el 90%(80,81).

Aspiración transtorácica:

Globalmente la sensibilidad de la aspiración transtorácica es del 90%, entre el 88-91%(82). Puede estar guiada por fluoroscopia o TC, actualmente la mayoría se hacen guiadas por TC y en algunos estudios supera en sensibilidad a la fluoroscopia. En estas lesiones la sensibilidad es mayor que la de la broncoscopia. Las complicaciones de la punción

transtorácica son hemorragia complicada en un 1%, pneumotorax 15% con un 7% de ellos que requieren colocación de tubo de drenaje. Los pacientes de 60 a 69 años los fumadores y con patología bronquial crónica son los de mayor riesgo de complicaciones.

Estadificación del mediastino:

Después de realizar los estudios de imagen iniciales, la clasificación en los grupos referidos anteriormente por los hallazgos del TC ayuda a definir que pacientes requieren una comprobación histológica del mediastino y cuál es el mejor método para conseguirla.

Mediastinoscopia:

Es una técnica quirúrgica que requiere anestesia general, aunque los pacientes suelen ser dados de alta el mismo día. Se realiza una incisión por encima de la muesca supraesternal y se desplaza un mediastinoscopio a lo largo de la tráquea biopsiando los ganglios mediastínicos. Los porcentajes de morbilidad y mortalidad de esta técnica son bajos (un 2% y un 0,08%), la recuperación requiere solo 1 o 2 días y la pequeña cicatriz anterior es fácilmente disimulable. El riesgo de sangrado mayor que requiera pasar a una técnica abierta es menos del 0,2% y el riesgo de lesionar el nervio recurrente es menos del 2%.

Las estaciones ganglionares mediastínicas que pueden ser evaluadas mediante mediastinoscopia son las paratraqueales altas y bajas bilaterales, las pretraqueales, y las subcarinales anteriores. Los grupos que no son accesibles son los subcarinales posteriores, los mediastínicos inferiores, y la ventana aortopulmonar así como los mediastínicos anteriores. A estas áreas se puede acceder mediante videomediastinoscopia. La mediastinoscopia video asistida permite una disección bimanual y hace posible la realización de una verdadera linfadenectomía mediastínica. La mediana de sensibilidad de la mediastinoscopia cervical para detectar afectación ganglionar en carcinoma de pulmón es del 78%, y el valor

predictivo negativo del 91%. Aproximadamente la mitad de los falsos negativos son debidos a que los ganglios no son accesibles a la mediastinoscopia tradicional (83). Los falsos negativos también son debidos a que no se hace un muestreo ganglionar correcto. Idealmente se deben examinar las 5 estaciones accesibles: 2R, 2L, 4R, 4L, 7. Las nuevas técnicas como la linfadenectomía mediastínica y la videomediastinoscopia podría mejorar la sensibilidad hasta un 94 y 89% y disminuir los falsos negativos al 2 y 8% respectivamente.

Los tumores del lóbulo superior izquierdo con frecuencia infiltran los ganglios de la ventana aorto pulmonar que no son accesibles por la mediastinoscopia cervical, por lo que hay autores que aconsejan el tratamiento quirúrgico de estos tumores independientemente de que afecten o no los ganglios de la ventana aorto pulmonar. El método clásico para acceder a estos ganglios es el procedimiento de Chamberlain o mediastinostomía anterior que consiste en una incisión a nivel de tercer espacio intercostal justo a la izquierda del esternón. Este procedimiento generalmente requiere una noche de hospitalización. La precisión no ha sido documentada extensivamente a pesar de su uso frecuente, pero podría tener una sensibilidad del 71% y un valor predictivo negativo del 91%(84).

La mediastinoscopia cervical extendida es un método alternativo a los invasivos para acceder a los ganglios de la ventana aorto pulmonar. Con este procedimiento se introduce un mediastinoscopio a través de la muesca supraesternal y se dirige lateral al arco aórtico, la sensibilidad estaría en 71% y el valor predictivo negativo en un 91%(85). También se puede acceder a los ganglios de la ventana aorto pulmonar a través de una videotoracosopia, no está recogida la sensibilidad y valor predictivo negativo para esta técnica de forma específica para las estaciones 5 y 6

pero el acceso a estos ganglios por videotoracosopia es mucho más sencillo con esta técnica que con cualquiera de las otras.

Cirugía por video toracosopia (VATS):

Se realiza con anestesia general y en general permite el acceso a un único lado del mediastino, siendo el lado izquierdo de más difícil acceso que el derecho. No se ha reportado mortalidad por este procedimiento realizado para estadificación del mediastino y la morbilidad está entre un 0 y un 9%. La sensibilidad varía mucho de unos estudios a otros por razones que no son aún bien conocidas, incluso cuando se trata de pacientes con afectación importante del mediastino la sensibilidad está entre un 50 a un 100%.

Punción transtorácica:

La punción transtorácica para el diagnóstico del mediastino es distinta de la que se realiza para acceder al tumor primario y conseguir un diagnóstico. La posibilidad de acceder al mediastino con esta técnica es del 90%, aunque aproximadamente el 10% de los pacientes requieren tubo de drenaje por pneumotórax. La sensibilidad de esta técnica es del 94% pero los pacientes que con más frecuencia se seleccionan para este procedimiento son del grupo A y alguno del grupo B, esto es con afectación extensa del mediastino, en los cuales el objetivo primario suele ser más la confirmación histológica que la evaluación del mediastino. Por ello, la extrapolación de estos resultados a pacientes afectación menor del mediastino solo con propósitos de estadificación, puede ser incorrecta(86).

Punción transbronquial:

Es una técnica segura, sin morbilidad significativa y ambulatoria. De forma ciega se puede acceder a la región subcarinal, así como de los ganglios paratraqueales pero estos son de más difícil acceso debido a la dificultad de angular lo suficiente el broncoscopio. Se puede obtener muestra

suficiente entre el 80 y 90% de los casos(87). En la revisión sistemática realizada por la American College of Radiology (ACR) en 2013, se concluye que la sensibilidad mediana global fue del 78% con porcentajes que van del 14 al 100%. La especificidad y los falsos positivos fueron del 100% y 0% respectivamente, aunque pocos estudios confirman luego los resultados positivos con otros procedimientos invasivos. Falsos positivos han sido descritos de forma ocasional en series en las que se ha realizado otro test confirmatorio, con una media del 7%. La mediana de valor predictivo negativo fue del 77%. De nuevo estos datos provienen de estudios en los que la afectación mediastínica era importante, y son difícilmente extrapolables a pacientes con menor afectación mediastínica. Las citología positivas conseguidas por este procedimiento dejan clara la afectación pero cuando son negativas es necesario una nueva comprobación por otros métodos. Como veremos a continuación la punción con broncoscopia a ciegas tiene menor sensibilidad que cuando se dirige con ecografía por lo que está siendo reemplazada con esta técnica(57).

EBUS y EUS:

Con este procedimiento se accede a los ganglios a través de la pared bronquial o esofágica con escaso riesgo de infección o de sangrado y no se ha descrito mortalidad. Esta técnica es especialmente útil para los ganglios del ligamento pulmonar inferior y esofágicos, así como los de ventana aorto pulmonar y subcarinales, (estaciones 9, 8, 7, 4L, 5). Los ganglios anterolaterales de la tráquea, estaciones 2R, 2L y 4R, son más difíciles de alcanzar aunque por otro lado son los que se afectan con mayor frecuencia. De nuevo la revisión sistemática realizada por Silvestri para las guías de la ACR, refleja una sensibilidad y especificidad del 89% (46-97%) y 100% respectivamente. El valor predictivo negativo es del 86%. En estos estudios la mayoría de los pacientes pertenecían al grupo B en su mayoría

y muy pocos pacientes del grupo C y grupo A, pero también los ganglios menores de 1 cm pueden ser muestreados con esta técnica(57).

La ecoendoscopia de esófago, EUS, permite determinar la afectación mediastínica del tumor, T4, así como el acceso a localizaciones metastásicas subdiafragmáticas como la glándula suprarrenal izquierda, los ganglios celiacos y el hígado, aunque no suele ser el procedimiento de elección. El coste de la ecoendoscopia esofágica es menor que las técnicas quirúrgicas porque se puede realizar de forma ambulatoria.

La combinación de EUS y EBUS puede permitir el acceso casi completo a todas las áreas ganglionares mediastínicas. La sensibilidad y especificidad de los dos procedimientos combinados es del 91 y 100%. El valor predictivo negativo mediano es del 98%(57).

EBUS vs mediastinoscopia

Hay múltiples estudios que comparar la broncoscopia y los métodos quirúrgicos para evaluar el mediastino. A pesar de que EBUS generalmente se realiza bajo anestesia, es una técnica menos invasiva porque no requiere incisión y el riesgo potencial de sangrado o afectación del nervio recurrente es menor.

Las recomendaciones para la estadificación del mediastino según ACR son(57):

- En pacientes con infiltración extensa del mediastino visualizada por pruebas de imagen y no diseminación metastásica, es suficiente con las pruebas de imagen para determinar dicha afectación y no es necesaria la confirmación histológica.
- En pacientes con aumento de tamaño de ganglios mediastínicos sin afectación metastásica, con PET positivo o negativo, no es suficiente con estudios de imagen y se debe confirmar histológicamente el mediastino.

- En pacientes con PET positivo y ganglios de tamaño normal, se debe realizar confirmación histológica.
- En pacientes en los que se sospecha afectación N2 o N3 por aumento del tamaño de los ganglios o captación en PET, se recomienda punción con aguja fina mediante EUS o EBUS antes de pasar a procedimientos quirúrgicos.
- En pacientes con sospecha de afectación N2 o N3 y tumor de localización central y N1 con TC y PET normal, se recomienda muestreo histológico del mediastino en lugar de estudio de imagen únicamente, y de nuevo la primera técnica a utilizar sería EUS o EBUS.
- En pacientes con tumores periféricos estadio IA, afectación mediastínica negativa en TC y PET, no es necesaria comprobación histológica del mediastino.
- En tumores del lóbulo superior izquierdo en los que esté indicado el examen del mediastino según los criterios anteriores, se debe realizar estudio histológico de los ganglios de la ventana aorto pulmonar, vía Chamberlain, VATS, o mediastinoscopia cervical extendida, si no hay otras estaciones mediastínicas con sospecha de afectación.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores pulmonares representan con frecuencia un desafío en el diagnóstico patológico incluso para diferenciar tumores primarios de metástasis.

Tabla 2. Cambios en la clasificación anatómo patológica.

Tipo tumoral	Cambios respecto clasificación 2004	Variantes de la clasificación en 2015
Adenoca.	Se dejan de utilizar términos como carcinoma bronquiolo alveolar, células claras, subtipo mixto de adenocarcinoma, que son descritos con otras características en la clasificación de 2015. Adenocarcinoma de células en anillo de sello este	

subtipo es reclasificado como adenocarcinoma coloide.

. Se añade el término de adenocarcinoma in situ y mínimamente invasivo.

. Clasificación de adenocarcinoma invasivo de acuerdo al subtipo predominante.

. Introducción del término lepidico para el componente no invasivo de un adenocarcinoma invasivo.

Ca. escamoso	<p>. Los carcinomas papilares, células claras, células pequeñas y basaloide han sido remplazados.</p> <p>. Los cambios del carcinoma de células claras se refieren ahora a las características histológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Queratinizante - No queratinizante - Basaloide
Ca. células grandes	<p>. Se ha reclasificado a otros subgrupos: carcinoma basaloide es un subgrupo de carcinoma de células escamosas, carcinoma neuroendocrino de células grandes es un carcinoma neuroendocrino y el carcinoma similar a linfopitelioma pertenece a la categoría de "otros" y carcinomas no clasificables.</p> <p>. Células claras y rabdoides se describen ahora con sus propias características preferiblemente antes que en otros subtipos.</p>	
Ca. sarcomatoides	<p>. Sin cambios significativos, aunque ahora se recomienda test molecular</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma pleomórfico. - Carcinoma espinoso celular. - Carcinoma de células gigantes. - Carcinosarcoma - Blastoma pulmonar
Ca. neuroendocrino	<p>. Previamente, carcinoma de células pequeñas y grandes estaban en diferentes categorías y ahora se agrupan juntas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de célula pequeña. - Carcinoma neuroendocrino de células grandes. - Carcinoide típico y atípico.

No ha habido cambios en las histologías ca. adenoescamoso e hiperplasia celular difusa neuro-endocrina

La mayoría de los tumores primarios son epiteliales, históricamente se han dividido en carcinomas de célula pequeña (SCLC) y de célula no pequeña (NSCLC). En 2015 la organización mundial de la salud (OMS) estableció unos criterios basados en la caracterización inmunohistoquímica, además del aspecto microscópico permitiendo subclasificar los tumores de forma más específica, como demanda la nueva oferta terapéutica y conocer mejor el pronóstico (88) (Tabla2). Además estableció una estandarización de criterios y terminología para el diagnóstico de cáncer de pulmón en biopsias pequeñas y citologías así como las bases para la realización de test moleculares especialmente en adenocarcinomas dado el auge de terapéuticas guiadas a determinadas alteraciones genéticas.

Los cambios introducidos en la clasificación de la OMS en 2015 sobre anteriores ediciones están basados en varias observaciones:

- Los avances en la identificación de las vías moleculares que dirigen las neoplasias han abierto nuevas vías de tratamiento, obligando a la caracterización de los pacientes con adenocarcinoma que pueden beneficiarse de agentes con alta actividad antitumoral, como por ejemplo los inhibidores de tirosina quinasa, cuando existe mutación en el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) o los inhibidores ALK cuando se encuentra traslocación EMLA4-ALK.
- Es importante la diferenciación entre carcinoma escamoso y otros carcinomas de célula no pequeña especialmente el adenocarcinoma, en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad ya que algunos agentes están contraindicados en ca. epidermoide por su baja efectividad, como el pemetrexed, o por aumento de toxicidad, como el Bevacizumab. El esquema de la nueva clasificación ofrece guías de que panel inmunohistoquímico utilizar cuando las características histológicas no son aparentes en una biopsia pequeña.

- Las anormalidades radiográficas, especialmente los pequeños carcinomas con aspecto de vidrio deslustrado, ayudan a definir un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma que tienen un excelente pronóstico cuando se realiza una resección completa. En estos casos una cirugía menos extensa puede ser un tratamiento adecuado.

Los subtipos más frecuentes de carcinoma de pulmón son:

Carcinoma de células pequeñas (sclc) y otros tumores neuroendocrinos

El carcinoma de células pequeñas aparece casi de forma exclusiva en grandes fumadores. Al diagnóstico la mayoría de pacientes presenta estadios avanzados y enfermedad diseminada. Los tumores de célula pequeña son de alto grado y mitóticamente activos con diferenciación neuroendocrina. Se originan de las células neuroendocrinas del endodermo y se caracterizan por gránulos neurosecretorios de centro denso identificados ultraestructuralmente. Los gránulos neurosecretorios contienen aminas bioactivas y péptidos que son la fuente de los síndromes paraneoplásicos. Con los recientes avances en la subtipificación del cáncer de pulmón, la distinción entre sclc y nsclc sigue siendo muy significativa, debido a las diferencias en la presentación clínica, comportamiento y pronóstico así como en el tratamiento y respuesta al mismo.

Citológicamente como indica su nombre las células son de pequeño tamaño, generalmente dos o tres veces el tamaño de los linfocitos pequeños. Tienen un citoplasma escaso, una proporción alta núcleo-citoplasma, cromatina granular fina y ausencia o mínimos nucléolos. Con frecuencia se ve condensación perivascular basófila. Aunque los criterios morfológicos son con frecuencia diagnósticos, en ciertos casos problemáticos, es necesaria la inmunohistoquímica para realizar un diagnóstico diferencial. Casi todos los tumores sclc son positivos para marcadores de diferenciación neuroendocrina como la cromogranina A, la enolasa neuronal específica, la molécula de adhesión de células neurales

(NCAM; CD56) y la sinaptofisina. Sin embargo estos marcadores no pueden utilizarse de forma única para diferenciar sclc de nslc debido a que aproximadamente un 10% de los nslc son reactivos para al menos uno de los marcadores neuroendocrinos. Los sclc son negativos para CK34βE12 y p53. También se puede utilizar para diferenciar sclc de nslc la expresión de microRNA.

También pertenecen al grupo de neuroendocrinos los tumores neuroendocrinos de célula grande, y los carcinoides típicos y atípicos. Los tumores neuroendocrinos de células grandes son citológicamente similares a otros nslc pero muestran un patrón morfológico más clásico de arquitectura neuroendocrina como organización trabecular e inmunoreactividad a al menos un marcador neuroendocrino. Los tumores carcinoides atípicos y los tumores carcinoides típicos de bajo grado tienden a mostrar características citológicas uniformes con citoplasma moderadamente glandular y cromatina en gránulos finos y son histológicamente de bajo grado, con necrosis puntual y mitosis mínimamente elevada 2-10 por mm². En biopsias pequeñas el índice de proliferación Ki-67 puede ofrecer una distinción más precisa entre sclc con alto índice, mayor de 50% ó 70% y carcinoides con un índice bajo, del 5 al 15%

Adenocarcinoma:

Tumor epitelial maligno con diferenciación glandular o producción de mucina, puede mostrar un patrón de crecimiento acinar, papilar, bronquioloalveolar, sólido o mixto. El grado histológico aporta información pronóstica por el mayor riesgo de afectación ganglionar y menor supervivencia global. El grado tumoral se establece en base a aspectos arquitecturales y citológicos, siendo los tumores acinares y papilares de bajo grado y los adenocarcinomas sólidos de alto grado.

Históricamente se ha considerado que los adenocarcinomas se originan de cicatrices periféricas en un ambiente de fibroblastos, pero actualmente se sabe que los adenocarcinomas promueven un entorno estromal más que originarse en él. La resección de los adenocarcinomas invasivos muestra en algunos casos lesiones periféricas pequeñas separadas y remotas al tumor inicial. Estas lesiones se caracterizan por células típicas cuboides o células columnares bajas y recuerdan a los pneumocitos tipo 2 reactivos. Se han denominado hiperplasia atípica alveolar, adenoma bronquiolo alveolar e hiperplasia alveolar epitelial. Las lesiones pueden ser fácilmente reconocibles al microscopio y su patrón de crecimiento periférico puede mezclarse con el tejido pulmonar normal. Aunque la hiperplasia alveolar atípica tiende a mostrar una atipia citológica variable, cuando la lesión mide más de 5 mm, la atipia es continua y uniforme con crecimiento septal superficial o lepidico y está bien diferenciada del tejido pulmonar normal se ha denominado históricamente carcinoma bronquiolo alveolar. Los cambios actuales en la nomenclatura designan a estos carcinomas bronquioloalveolares como adenocarcinomas in situ.

Las lesiones con un crecimiento lepidico predominante e invasión estromal central son designadas ahora como, adenocarcinomas mínimamente invasivos(MIAs). La diferencia histológica entre hiperplasia alveolar atípica y adenocarcinoma in situ puede ser difícil y los análisis de inmunohistoquímica puede que no ayuden. El adenocarcinoma in situ se presenta radiográficamente como una opacidad en vidrio deslustrado sin densidades centrales mientras que radiológicamente la evaluación de la hiperplasia ductal atípica es con frecuencia complicada. El patrón mucinoso tiene un inmunofenotipo que recuerda la diferenciación colónica con fenotipo CDK7-negativa, CK20-positiva y TTF-1-negativo. En contraste, el tipo no mucinoso simula el tipo 2 de los pneumocitos alveolares o la diferenciación celular bronquioloalveolar con inmunofenotipo CK7 y TTF-1 positivo y CK20 negativo. El carcinoma in situ puede crecer a lo largo de las

superficies alveolares o mostrar diseminación aérea. Consecuentemente, el carcinoma puede aparecer como una masa periférica única, nódulos multicéntricos o patrón neumónico.

Algunos adenocarcinomas tienen un corazón central de fibroblastos con invasión de pocos milímetros. La imagen en CT consiste en una densidad central rodeada por un patrón en vidrio deslustrado y al igual que los lepidicos, también tienen un excelente pronóstico después de cirugía completa. En estos adenocarcinomas tipo mixto con invasión central y crecimiento lepidico periférico hay una fuerte correlación, no del tamaño radiológico completo del tumor, sino del componente sólido invasivo y la afectación ganglionar con la supervivencia global, de forma que la determinación del componente infiltrante separa tumores de comportamiento biológico insignificante de otros con un comportamiento agresivo. Los tumores con componente fibroso central que invade menos de 5 mm no presentan afectación ganglionar y la supervivencia global se aproxima al 100%. En base a estos hallazgos la nueva clasificación de los adenocarcinomas invasivos del pulmón propone designar al carcinoma bronquioloalveolar puro como adenocarcinoma in situ y los tumores con invasión central pequeña de menos de 5 mm como adenocarcinomas mínimamente invasivos que incluye los subtipos acinar, papilar, micropapilar, mucinoso y sólido.

La inmunohistoquímica se utiliza para diferenciar los adenocarcinomas primarios de pulmón de las metástasis de adenocarcinomas de otras localizaciones y del mesotelioma, y determinar el status neuroendocrino. Los tumores epidermoides generalmente son TTF-1 negativos y p63 positivos, mientras que los adenocarcinomas son generalmente TTF-1 positivos. Estos dos marcadores pueden ser suficientes para diferenciar adenocarcinomas de ca. de células escamosas. Otros marcadores como la p40 y la napsina A pueden también ayudar en esta diferenciación.

Para diferenciar adenocarcinoma de mesotelioma se puede utilizar la siguiente serie de marcadores: CEA, B72,3 Ver-EP4, MOC 31,, CD15, Claudina-4, y TTF-1, estos marcadores son negativos para mesotelioma. Los marcadores específicos para mesotelioma son: WT-1, calretinina, D2-40, anticuerpo podoplanina, HMBW-1, y citoqueratina 5/6.

El panel inmunohistoquímico para diferenciar el adenocarcinoma primario de pulmón de las metástasis pulmonares de otro origen no está definido claramente. TTF-1 es muy importante porque la mayoría de adenocarcinomas primarios son positivos para TTF-1. Aunque TTF-1 es positivo en tumores de tiroides, en estos también es positiva la tiroglobulina. Los adenocarcinomas de pulmón son generalmente CK7+ y CK20- mientras que las metástasis de colorrectales son generalmente CK7- y CD20+. CDX2 es un marcador para metástasis de tumores gastrointestinales que también puede ser utilizado.

Carcinoma epidermoide

Históricamente la diferenciación más importante que se pedía al patólogo era entre carcinoma microcítico y no microcítico. Sin embargo, como hemos dicho anteriormente, en los últimos años tiene una importancia crucial la diferenciación entre adenocarcinoma y ca. escamoso a la hora de individualizar la terapia.

El carcinoma epidermoide se origina aparentemente en los bronquios mayores y medianos. Ha sido considerado clásicamente como el subtipo más frecuente, aunque esta situación está cambiando a favor del adenocarcinoma debido a múltiples causas relacionadas con el hábito tabáquico, menor concentración de alquitrán y la aparición del filtro en los cigarrillos entre otros factores. Este cambio epidemiológico no es patente todavía en toda la geografía, e incluso dentro de un mismo país como España se observan regiones donde ya hay un claro liderazgo del adenocarcinoma muy cercanas a otras donde se da la situación contraria.

Histológicamente el carcinoma epidermoide presenta queratinización, puentes intracelulares y perlas córneas, pero esto solo se ve en tumores bien diferenciados y a veces, sólo de forma focal. Hay casos en los que resulta difícil sino imposible, demostrar fenómenos de queratinización, sobre todo en biopsias pequeñas. Tiende a ser multifocal en un 20%. El grado de diferenciación tumoral se establece en función del grado de estratificación, la presencia de puentes intercelulares y queratinización celular aislada con formación de perlas córneas. La diferencia entre el moderado o pobremente diferenciado está en que si el 20% de la muestra presenta queratinización o perlas córneas, el tumor se considera moderadamente diferenciado.

Por otro lado, es relativamente común encontrar células secretoras de mucina aisladas en este tipo de carcinoma. Estas células se ven hasta en un 10% de carcinomas de localización hiliar y en un 60% de los periféricos. Los carcinomas epidermoides suelen ser positivos para p63, CK5/6, p40 y negativos para TTF-1 y napsina A, lo que los diferencia de los adenocarcinomas.

PATOLOGÍA MOLECULAR

Varios biomarcadores han sido validados como marcadores predictivos y pronósticos en el carcinoma de pulmón no microcítico. Un biomarcador predictivo indica la eficacia de un determinado tratamiento. Un biomarcador pronóstico, pronostica la supervivencia del paciente independientemente del tratamiento recibido, debido a que indica una agresividad tumoral innata.

Biomarcadores predictivos:

- Gen de fusión ALK es un biomarcador predictivo del beneficio de tratamiento con crizotinib, que ha sido identificado en un pequeño subgrupo de pacientes con nsclc. Se detecta mediante hibridación in situ con inmunofluorescencia FISH. Aparece en un 2-7% de pacientes

con carcinoma de pulmón no microcítico. Los pacientes con reordenamiento ALK son resistentes a la terapia con inhibidores tirosina quinasa, aunque suelen tener el mismo perfil, no fumadores, adenocarcinoma etc, pero en este caso son más frecuentes en hombres jóvenes. En esta población seleccionada hasta un 30% de pacientes tienen reordenamiento ALK. Este reordenamiento no suele aparecer en carcinomas escamosos pero sí puede hacerlo en pacientes con histología mixta.

- Mutaciones de EGFR por delección en el exón 19 o en el exón 21 L858R son predictivas de respuesta a inhibidores de la tirosina quinasa EGFR. Sin embargo la presencia de delecciones EGFR en el exón 19 o en el exón 21 L858R no parecen ser pronósticas en lo que se refiere a supervivencia. Estas mutaciones provocan la actividad del dominio tirosina quinasa, y ambos están asociados con sensibilidad a las pequeñas moléculas de inhibidor de tirosina quinasa como erlotinib, gefitinib, y afatinib. Estas mutaciones aparecen en un 10% de los pacientes caucásicos y cerca de un 50% en pacientes asiáticos. Es más frecuente en no fumadores que en fumadores. La resistencia primaria a la terapia tirosina quinasa está asociada a las mutaciones de KRAS y los reordenamientos ALK. Los pacientes con mutaciones de inserción en el exón 20 también son resistentes a tirosina quinasa.

La mutación de EGFR T790M está asociada a resistencia adquirida a la terapia tirosina quinasa y ha sido descrita en cerca de un 60% de pacientes con progresión después de la respuesta inicial a erlotinib, gefitinib o afatinib. La resistencia suele aparecer sobre los 8 y 16 meses de iniciar dicha terapia.

- Otros biomarcadores emergentes son HER2, BRAF V600E, reordenamientos ROS1 y RET y alto nivel de amplificación de MET o mutación de MET en el exón 14

Biomarcadores pronósticos:

- KRAS aparece en un 25% de los pacientes de adenocarcinomas. Se asocia al consumo de tabaco. Los pacientes conmutación KRAS tienen peor supervivencia que los pacientes con KRAS nativo. Esta mutación también es predictiva de ausencia de efecto terapéutico de inhibidores de tirosina quinasa pero no parece influir en el efecto de la quimioterapia. La presencia de las dos mutaciones EGFR y KRAS es prácticamente nula, menor del 1%.

ESTADIFICACIÓN TUMORAL

T N M

La American Joint Committee on Cancer ha establecido la clasificación TNM que agrupa a los pacientes con pronóstico similar en función del tamaño tumoral, T, afectación ganglionar, N, y la diseminación a distancia, M. Actualmente está vigente la 7ª edición y es la que se ha utilizado en esta tesis, aunque está previsto que entre en vigor la 8ª edición próximamente.

La clasificación clínica se basa en los estudios realizados antes de una resección quirúrgica completa como la exploración física, broncoscopia o esofagoscopia, mediastinoscopia, toracoscopia, TAC, gammagrafía ósea, PET, etc. Se indica con el prefijo c delante de T y N.

La clasificación patológica se basa en los hallazgos obtenidos después de una resección quirúrgica completa. Se indica con el prefijo p delante de T y N.

T

La categoría T está definida por el tamaño y la extensión del tumor primario:

- Tx El tumor primario no puede ser determinado, o hay indicios de que hay un tumor por la presencia de células malignas en el esputo o en el lavado alveolar pero no visualizado por imagen o por broncoscopia.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor de 3 cm o menos en la mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia en broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar, por ejemplo no el bronquio principal.
- T1a Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión.
- T1b Tumor de más de 2 cm pero menos de 3 en su mayor dimensión.
- T2 Tumor de más de 3 cm pero de 7 cm o menos con alguna de las siguientes características: afectación de un bronquio principal a 2 cm o más de la carina, invade pleura visceral, se asocia con atelectasia o con pneumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero que no afecta al pulmón entero.
- T2a Tumor de más de 3 pero menos de 5 cm o menos en la mayor dimensión.
- T2b Tumor de más de 5 cm pero de 7 o menos en la mayor dimensión.
- T3 Tumor de más de 7 cm o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pleura parietal, pared torácica incluido el sulcus, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, tumor que afecta al bronquio principal a menos de 2 cm de la carina pero sin

afectación de la misma, atelectasia o pneumonitis obstructiva del pulmón entero o presencia de un nódulo tumoral separado del tumor primario en el mismo lóbulo.

T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulos tumorales separados en diferente lóbulo dentro del mismo tumor.

N

Los ganglios regionales se extienden de la región supraclavicular al diafragma. Durante las pasadas tres décadas se utilizaban dos diferentes mapas ganglionares para describir los ganglios linfáticos potencialmente afectados por el cáncer de pulmón, uno de ellos propuesto por Naruke oficialmente aceptado por la sociedad japonesa de cáncer de pulmón, y el segundo el propuesto por Muntain-Dresler aceptada en USA y Europa. Ambas diferían especialmente en la definición de los ganglios paratraqueales, del ángulo traqueobronquial y las áreas subcarinales. La Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, IASLC, propone en 2009 otra clasificación que reconcilia las discrepancias entre estas dos clasificaciones previas y propone unos límites para definir cada una de las áreas ganglionares. Con esta nueva clasificación las áreas ganglionares quedan definidas como sigue:

1 Cervicales bajos, supraclaviculares y ganglios de la muesca esternal.

2R Paratraqueales altos derechos

2L Paratraqueales altos izquierdos

3a Prevascular, 3p retrotraqueal

- 4R Paratraqueal bajo derecho
- 4L Paratraqueal bajo izquierdo
- 5 Subaórtico, ventana aórto-pulmonar
- 6 Paraórtico, aorta ascendente o frénico
- 7 Subcarinales
- 8 Paraesofágicos por debajo de carina
- 9 Ligamento pulmonar
- 10 Hiliares
- 11 Interlobares
- 12 Lobares
- 13 Segmentarios
- 14 Subsegmentarios.

Y la categoría N de la clasificación TNM:

- | | |
|----|--|
| Nx | No se puede determinar la existencia de afectación ganglionar. |
| N0 | No evidencia de afectación ganglionar. |
| N1 | Metástasis en ganglios peribronquiales ipsilaterales y/o ganglios hiliares ipsilaterales, o ganglios intrapulmonares incluida la afectación directa. |
| N2 | Afectación en ganglios ipsilaterales mediastínicos y/o subcarinales. |

N3 Metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, ipsilaterales o escalenos contralaterales o supraclaviculares.

M

Mx No se puede determinar la presencia de metástasis.

M1 Metástasis a distancia.

M1a Nódulos separados en pulmón contralateral con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno.

M1b Metástasis a distancia.

ESTADIOS/GRUPOS PRONÓSTICO:

Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0

	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Los cambios de la 8ª edición:

T1a (mic): Adenocarcinoma mínimamente invasivo. Los adenocarcinomas solitarios menor o iguales a 3 cm con un componente predominantemente lepidico y con invasión menor o igual a 5 mm en la mayor dimensión en cualquiera de los focos.

T1a: Tumor menor de 1 cm. También se incluyen en esta categoría los tumores de escasa frecuencia superficial de cualquier tamaño con componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximal al bronquio principal.

T1b: Tumor mayor de 1 cm pero menor de 2 cm.

T1c: Tumor de más de 2 cm pero menor de 3 cm en su mayor dimensión.

T2: Tumor de más de 3 cm pero no más de 5, con alguna de las siguientes características: afecta al bronquio principal a cualquier distancia de la carina pero sin llegar a afectarla, afecta la pleura visceral, se asocia con atelectasias o pneumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar afectando tanto a una parte del pulmón como al pulmón entero.

T2a: Tumor de más de 3 cm pero menos de 4 cm en su mayor dimensión

T2b: Tumor de más de 4 cm pero menos de 5 cm en su mayor dimensión

Los estadios T3 y T4 mantienen las mismas características en la edición anterior.

Las categorías N no se han modificado

Las categorías M se definen como:

M1a: Nódulos tumorales separados en lóbulos contralaterales, nódulos en pleura o pericardio pero sin derrame pleural o pericárdico.

M1b: Metástasis extratorácicas en un solo órgano. Se incluye en esta categoría la afectación de un solo ganglio fuera de las áreas de drenaje del pulmón.

M1c: Múltiples metástasis extratorácicas

Los cambios en la estadificación son:

- El estadio IA se descompone en:
 - IA1: T1a(mi); T1a
 - IA2: T1b
 - IA3: T1c
- En el estadio IIB se añaden las siguientes categorías:
 - T1a N1M0
 - T1b N1M0
 - T1c N1M0
 - T2a N1M0
 - T2b N1M0
- Al estadio IIIA se añaden las siguientes categorías:
 - T1aN2M0
 - T1bN2M0
 - T1cN2M0

- Al estadio IIIB se añaden:
 - T1aN3M0
 - T1bN3M0
 - T1cN3M0
 - T3N2M0
- Se incorpora un nuevo estadio IIIC:
 - T3N0M0
 - T4N0M0
- Estadio IVa formado por
 - Cualquier T y cualquier N M1a o M1b
- Estadio IVb formado por:
 - Cualquier T y cualquier N M1c

Clasificación de la administración de veteranos para el SCLC

Para el carcinoma microcítico también se utiliza la clasificación propuesta por el grupo de estudio del pulmón de la administración de veteranos, VALSG, que permite diferenciar dos grupos con tratamientos diferentes en este tipo de tumores(89), aunque la IASCLC recomienda utilizar también la clasificación TNM que se ha visto que también aporta información pronóstica en este tipo de tumores(90).

La clasificación propuesta por los veteranos clasifica a los pacientes en estos dos grupos:

- Enfermedad limitada a tórax: pacientes con enfermedad limitada a tórax englobable con un campo razonable de radioterapia. En general se considera que la afectación mediastínica y supraclavicular ipsilateral es abarcable en un campo de irradiación, mientras que cuando hay afectación hiliar ó supraclavicular contralateral sigue siendo controvertido su inclusión en este grupo y debe valorarse de forma individual.

- Enfermedad extendida: enfermedad con metástasis a distancia o no abarcable dentro de un campo de irradiación.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

El carcinoma microcítico de pulmón, SCLC, es un tumor con diferenciación neuroendocrina que representa aproximadamente el 15% de todos los tumores de pulmón. Se diferencia de los tumores no microcíticos, NSCLC, en su rápido tiempo de duplicación y un precoz desarrollo de metástasis. Lo más habitual es que se diagnostique ya diseminado y que el tratamiento sistémico sea la base del tratamiento a utilizar en este tipo de tumor.

Como hemos visto anteriormente podemos estadificar este tipo tumoral en enfermedad limitada a tórax y enfermedad extendida, dos categorías claramente diferentes tanto en pronóstico como en tratamiento.

ENFERMEDAD LIMITADA A TÓRAX:

PAPEL DE LA CIRUGÍA

Se define como la enfermedad limitada al hemitórax ipsilateral, que puede ser englobada dentro de un campo seguro de irradiación. La mayoría de pacientes tienen afectación ganglionar mediastínica al diagnóstico. Se debe realizar una cuidadosa estadificación con especial interés en identificar la afectación mediastínica que descartaría el tratamiento quirúrgico y la afectación metastásica sobretudo a nivel cerebral que descartaría el tratamiento radioterápico. De esta forma obtendríamos el pequeño subgrupo que podría beneficiarse de cirugía:

- En pacientes en los que no hay evidencia de metástasis ni de afectación mediastínica y no hay contraindicación, la resección quirúrgica está indicada. Tras la cirugía se debe realizar tratamiento quimioterápico adyuvante con cuatro ciclos de quimioterapia basada en cisplatino. En pacientes en los que tras la cirugía se aprecia afectación ganglionar

mediastínica se debe realizar también tratamiento radioterápico adyuvante.

- En pacientes con enfermedad limitada, en los que la estadificación clínica indica afectación del mediastino, la radioquimioterapia debe ser el tratamiento inicial.

El papel de la cirugía en el SCLC ha sido analizado en dos estudios de base de datos poblacional de Estados Unidos. El primero con pacientes tratados entre 1988 y 2002, incluía 14179 pacientes de los que 863 habían sido tratados con cirugía. La mayoría de los pacientes quirúrgicos fueron T1 y T2. La cirugía se asoció con mejoría de la mediana de supervivencia en pacientes con enfermedad local, 15 vs 42 meses $p < 0,001$ y con afectación mediastínica, de 12 a 22 meses $p < 0,001$. La lobectomía se asoció con el mejor resultado. En el estudio multivariante la cirugía se mantuvo como factor pronóstico favorable aunque el beneficio varió en función del tiempo(91).

Otro estudio también del National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results, SEER, con pacientes tratados entre 1988 y 2004 en pacientes con SCLC estadio I, compara los tratados con lobectomía con los tratados con lobectomía y RT, solo un 15%. Con radioterapia la supervivencia global a 3 y 5 años fue del 64,9% y 57,1% mientras que sin radioterapia fue de 58,1 y 50,3%. Los autores concluyen que se puede omitir RT de forma segura en pacientes tratados con cirugía en estadio I(92).

Aunque menos del 5% de los SCLC son estadificados al diagnóstico como estadios I, este porcentaje puede incrementar a medida que se vayan instaurando programas de screening en pacientes de alto riesgo. Los datos de los estudios de población indican que en estadio I la cirugía mejora la supervivencia, aunque al tratarse de estudios retrospectivos es difícil controlar sesgos por los que los pacientes tratados con cirugía tuvieran

características de mejor pronóstico que los tratados sin cirugía. El tratamiento sistémico adyuvante se recomienda en todos los estadios de SCLC, una vez resecados.

PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA

Para todos los pacientes diagnosticados de SCLC la quimioterapia es un componente esencial de tratamiento. Se recomienda quimioterapia adyuvante en todos los pacientes tratados con resección quirúrgica. En pacientes con enfermedad limitada a tórax no candidatos a tratamiento quirúrgico, la radioquimioterapia (RQT), es el tratamiento estándar y en pacientes con enfermedad diseminada, el tratamiento inicial será quimioterapia exclusiva.

El régimen utilizado con mayor frecuencia es cisplatino etopósido (EP). Esta esquema reemplaza los regímenes basados en antraciclinas debido a la mayor eficacia y menor toxicidad. En combinación con radioterapia también causa menor riesgo de esofagitis, toxicidad pulmonar y toxicidad hematológica. La utilización de factores de crecimiento no es necesaria. En la práctica clínica el carboplatino sustituye con frecuencia al cisplatino para reducir el riesgo de emesis, así como de toxicidad neurológica y renal. Sin embargo el carboplatino supone mayor riesgo de mielosupresión. En un meta-análisis de 4 estudios aleatorizados que compara quimioterapia basada en cisplatino con regímenes basados en carboplatino, no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de respuesta 67 vs 66%, supervivencia libre de enfermedad 5,5 vs 5,3 meses, o supervivencia global 9.6 vs 9.4 meses(93).

Se han ensayado otras combinaciones en pacientes con enfermedad extendida con escasa evidencia de beneficio en comparación con EP. La combinación de irinotecan con platino es la que mejores resultados ha conseguido. Inicialmente un estudio japonés consiguió mejorar la mediana de supervivencia en pacientes con enfermedad extendida de 9,4 meses con

EP a 12,8 con irinotecan platino(94). Posteriormente dos estudios fase III con mayor número de pacientes no han conseguido reproducir esos resultados (95,96). Otro estudio fase III, encontró mejoría de la mediana supervivencia con carboplatino irinotecan comparado con EP(97) y un meta-análisis sugiere una mejoría con irinotecan platino comparado con EP, pero no está realizado con datos de pacientes individuales(98). El pequeño beneficio de irinotecan con platino, se debe sopesar con la mayor toxicidad de este esquema por lo que se mantiene como tratamiento estándar EP, aunque irinotecan platino puede ser una opción en algunos pacientes.

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA

En 1992 dos meta-análisis analizan el papel de la radioterapia en enfermedad limitada SCLC. El primero de ellos realizado por Pignon et al, analiza 13 estudios fase 3 que comparan quimioterapia sola con quimioterapia y RT, concluyendo que la supervivencia global a 3 años mejora del 8,9% con QT exclusiva al 14,3 % con quimio y radioterapia(99). Otro meta-análisis realizado por Warde and Payne, analiza 11 estudios fase 3 y describe unos resultados similares, 5,4% de mejoría en supervivencia a dos años para pacientes que reciben radioquimioterapia. Aunque esta mejoría de un 5% puede parecer pequeña, representa un incremento de supervivencia a los 3 años del 8,9% sobre quimioterapia exclusiva. La recidiva local fue de 52% tras radioquimioterapia respecto 77% de los que recibieron sólo quimioterapia, $p < 0.0001$. Desde la publicación de estos meta-análisis el tratamiento radioquimioterápico es el estándar en pacientes con enfermedad limitada(100).

Hay muchas cuestiones aún sin resolver en lo que respecta a la radioterapia en el carcinoma microcítico de pulmón:

SECUENCIA DE TRATAMIENTO RADIOQUIMIOTERAPIA:

Las posibles modalidades de integración de QT y RT serían la forma secuencial, la concurrente y la alternante. La forma secuencial se refiere a la administración de radioterapia después de QT, concomitante a la vez, y alternante entre los ciclos de QT pero sin interrumpir la secuencia QT lo que implica la realización de una parada durante el tratamiento RT.

De los estudios aleatorizados que demuestran mejoría de la supervivencia con radioterapia vs quimioterapia sola, tres combinan estas dos modalidades de forma concurrente o alternante y uno utiliza la forma secuencial. Un meta-análisis que evalúa la contribución de la radioterapia torácica a los resultados en el carcinoma microcítico de pulmón secuencial vs alternante o concomitante no encuentra diferencia entre estas modalidades(99).

Posteriormente otros dos estudios aleatorizados investigan esta cuestión:

- El primero de ellos de la EORTC que aleatoriza 335 pacientes con enfermedad limitada de SCLC a recibir quimioterapia tipo ciclofosfamida, doxorubicina y etoposido y RT 50 Gy en 20 fracciones diarias ó la misma dosis total de QT y RT con interrupción, en 4 ciclos de 5 fracciones diarias los días 14 a 21 del segundo y de los subsiguientes ciclos. La supervivencia mediana de supervivencia y supervivencia global a un año fue de 14 meses y 60% para el grupo de secuencial vs 15 y 64% para el grupo de alternante, diferencias que no fueron significativas. Tampoco hubo diferencias en resultados a dos y tres años. Los efectos secundarios agudos y crónicos fueron similares en los dos grupos(101).
- El segundo es un estudio del grupo Japonés de Oncología Clínica en el que se compara 45 Gy en 3 semanas administrando dos fracciones al día de 1,5 Gy con quimioterapia tipo cisplatino etoposido cada 3 semanas de forma secuencial, o cada 4 semanas de forma concurrente. La radioterapia comenzó en el día 2 del primer ciclo de quimioterapia en el brazo

concurrente y después de 4 ciclos en el brazo secuencial. Las supervivencias a 2, 3 y 5 años fueron del 35,1, 20,2 y 18,3 para el grupo secuencial y 54,4, 29,8 y 23,7 en el grupo concurrente. La toxicidad hematológica fue más severa en el grupo concurrente no así la esofagitis severa que fue infrecuente en ambos brazos (9% en el grupo concurrente y 4 % en el secuencial)(102).

Este estudio sienta las bases del tratamiento estándar actual considerándose la concomitancia de quimio y radioterapia la forma más adecuada de integrar estos tratamientos.

INTRODUCCIÓN PRECOZ VS TARDÍA DE LA IRRADIACIÓN:

Una vez determinado que es mejor el tratamiento concomitante, la siguiente cuestión es si se deben empezar los dos tratamientos a la vez o realizar el tratamiento radioterápico con los últimos ciclos. Iniciar RT de forma tardía tendría como ventajas que la quimioterapia disminuiría el volumen tumoral y por tanto el volumen de irradiación, y los efectos secundarios serían menores. Por otra parte varios de estudios que hemos mencionado previamente confieren mayor eficacia a la quimio y radioterapia cuando se administra ésta precozmente.

Hay varios estudios aleatorizados y tres meta análisis que intentan esclarecer esta cuestión.

Los estudios aleatorizados más representativos son los realizados por la NCIC en la que comparan ciclosfosfamida, doxorubicina y vincristina alternando con EP 6 ciclos y RT 40 Gy en 15 sesiones administrando 1 sesión al día, comenzando con el 2º ciclo o con el 6º ciclo concurrente con EP. Hubo mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en el grupo de radioterapia precoz. La incidencia de metástasis cerebrales fue mayor cuando la irradiación se introdujo de forma tardía(103). En otro estudio realizado por Jeremic et al, los pacientes recibían 54 Gy en dos

fracciones diarias de 1,5 Gy con QT tipo EP ó 4 ciclos secuenciales de QT tipo EP. En el grupo I la radioterapia se administraba en las semanas 1 a 4 y en el grupo II de la 6 a la 9. La mediana de supervivencia fue de 34 meses en el grupo I y de 26 en el grupo II, y a 5 años la SG fue del 30 y del 15% respectivamente. El control local fue mejor en el grupo I que en el grupo II, aunque la incidencia de metástasis fue igual en ambos grupos(104).

En cuanto a los meta-análisis, el primero realizado en 2004 por Fried et al, muestra una mejoría cuando la irradiación se administra de forma precoz, antes del tercer ciclo o antes de la 9ª semana. En el análisis por subgrupos, esta mejoría sólo se consigue en pacientes tratados con QT basada en cisplatino y con tratamientos con fraccionamiento acelerado, mientras que no hay diferencias cuando el fraccionamiento utilizado es el estándar(105). Una revisión Cochrane de 7 estudios aleatorizados, realizada en 2005, no encuentra diferencias en la administración de RT de forma precoz o tardía. Sólo uno de los estudios incluidos en la revisión no utilizaba QT basada en cisplatino, cuando este estudio es excluido encuentran una tendencia hacia la mejor supervivencia a 5 años con la RT precoz, pero no a los dos años. No hay diferencias en neumonitis severa o en esofagitis con las dos formas de tratamiento(106). A pesar de no encontrar diferencias, un meta análisis del mismo grupo indica que el factor más importante asociado a la mejoría en supervivencia global a 5 años es el intervalo entre el comienzo de cualquier tipo de tratamiento y el fin de la irradiación. Cuando este intervalo es menor de 30 días, la supervivencia a 5 años fue mayor del 20% y el RR de 0,62. En este subgrupo hubo mayor incidencia de esofagitis(107).

Aunque en los meta-análisis los resultados favorecen a la introducción precoz de la radiación, en los estudios aleatorizados no se ha demostrado beneficio. Esto puede ser debido a que alguno de estos estudios no estaban basados en cisplatino, o a que el grupo de incorporación precoz de la

irradiación el porcentaje de pacientes que recibió la dosis total de QT fue muy bajo.

En cualquier caso, la mayoría de estudios que emplea QT basada en platino, y cuando los pacientes reciben la dosis completa, indican mayor beneficio con introducción precoz de la irradiación vs la tardía por lo que se considera estándar la introducción de la radioterapia antes del tercer ciclo.

Se ha publicado recientemente otro meta-análisis del RTT-SCLC que pretende analizar el beneficio de la radioterapia precoz vs tardía o la radioterapia de corta vs larga duración. Analizan los resultados de 9 ensayos clínicos y concluyen que la radioterapia administrada de forma precoz o la radioterapia corta mejora la supervivencia a 5 años en los pacientes que completaron todo el tratamiento quimioterápico como estaba previsto, aunque con estos esquemas la incidencia de esofagitis fue mayor. En pacientes en los que hubo que reducir la dosis o ciclos de QT no tuvo incidencia el momento de introducción de la radioterapia (108).

Por tanto parece que cuando se realiza tratamiento hiperfraccionado es importante combinarlo con quimioterapia basada en platino, iniciar la irradiación antes del tercer ciclo y evitar tanto interrupciones de la irradiación como disminución de la dosis prevista de quimioterapia.

DOSIS DE IRRADIACIÓN Y FRACCIONAMIENTO:

Los estudios de RT torácica para SCLC evidencian que hay un efecto dosis respuesta. En estudios retrospectivos, se observó una mejoría en el control local cuando se aumentaban las dosis de irradiación de 30 a 50 Gy(109), los porcentajes de control local a 2,5 años fueron el 16% para pacientes que recibieron 30 Gy, comparado con el 63% para pacientes que recibieron 50 Gy. El Cancer and Leukemia Group B realiza un estudio fase I para conocer la dosis máxima tolerada en SCLC enfermedad limitada con fraccionamiento convencional y con hiperfraccionamiento. La dosis máxima en dos fracciones diarias de 1,5 Gy fue de 45 Gy y con fracciones

diarias de 2 Gy se pudieron administrar más de 70 Gy(110). En el estudio fase II posterior se demostró que es seguro administrar 70 Gy en 35 fracciones diarias(111).

El hiperfraccionamiento acelerado reduce la posibilidad de repoblación de las células tumorales entre fracciones de irradiación y durante el tratamiento al reducir el tiempo de duración total del mismo. Dado el rápido recambio celular del SCLC, ésta parece una buena opción. Sin embargo la toxicidad aguda es mayor. La toxicidad tardía no suele variar dado que los efectos tardíos son más dependientes de la dosis por fracción y de la dosis total que del tiempo global del tratamiento.

Se han realizado dos estudios aleatorizados que intentan definir si el tratamiento con hiperfraccionamiento es mejor que con fraccionamiento convencional.

El primero llevado a cabo por ECOOG (Eastern Cooperative Oncology Group) que aleatoriza 417 pacientes a recibir 45 Gy de forma concomitante a QT administrados en 25 fracciones de 1,8 Gy o en dos sesiones diarias de 1,5 Gy durante 3 semanas. En ambos grupos la radioterapia se administró con el ciclo 1 de platino etopoxido de los 4 ciclos planificados. La supervivencia a 5 años fue significativamente mayor en el grupo tratado en fracciones dos veces al día, 26 vs 16%. La esofagitis severa, que requirió colocación de sonda nasogástrica, tratamiento con opioides e imposibilidad para la ingesta de sólidos y líquidos fue mayor en el grupo de fraccionamiento acelerado 25 vs 11%. La toxicidad hematológica y pulmonar que fueron descritas en estudios previos no se confirmaron en este estudio(112).

En el segundo estudio realizado por el NCCTG (North Central Cancer Treatment Group), se compara 50,4 Gy en 28 fracciones diarias de 1,8 Gy con 48 Gy en dos fracciones al día con una interrupción de dos semanas del tratamiento después de los 24 Gy. La radioterapia torácica comenzaba con

el 4º ciclo de 6 planificados de platino etopósido en los dos grupos. Tanto el control local como la supervivencia global a dos años fueron similares 45 vs 47% en ambos brazos. Sin embargo, la relevancia de este estudio está limitada por el hecho de que el tratamiento radioterápico comenzó de forma tardía después del inicio de QT y fue interrumpido durante dos semanas lo cual pudo afectar de forma adversa la eficacia de este tratamiento(113).

Aunque los resultados de los dos trabajos pueden resultar contradictorios, lo cierto es que no pueden compararse por el inicio tardío de la irradiación y la interrupción de la irradiación en el estudio de la NCCTG. Por otra parte el estudio de Turrisi solo demuestra que 45 Gy administrados en dos fracciones diarias es un tratamiento superior a la administración en una sesión diaria pero la dosis biológica equivalente del primer esquema es mayor. Un estudio aleatorizado fase II compara hiperfraccionamiento 45 Gy en dos fracciones diarias de 1,5 Gy con hipofraccionamiento 42 Gy en 15 fracciones, ambos esquemas después de 4 ciclos de PE. Con el hiperfraccionamiento se consiguieron mayores respuestas completas, 33% vs 13%, y mejor mediana de supervivencia 25 meses vs 18,8 meses, aunque la supervivencia libre de progresión a un año fue similar. Tampoco hubo diferencias en toxicidad(114).

En el congreso de la Sociedad Americana de Oncología, ASCO, de 2016 se han presentado los primeros resultados del estudio CONVERT en el que se aleatorizaron 547 pacientes a recibir 45 Gy en dos sesiones diarias de 1,5 Gy en 3 semanas ó 66 Gy en 33 fracciones diarias de 2 Gy durante 6 semanas y media, comenzando el día 22 del primer ciclo de QT tipo cisplatino etopósido. Con un seguimiento mediano de 45 meses la supervivencia a dos años fue del 56 % vs 51% y la mediana de supervivencia de 30 meses vs 25 meses para el grupo de fraccionamiento acelerado y convencional respectivamente. Estas diferencias no son

estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias en neutropenia, esofagitis y neumonitis. Tras estos resultados se considera estándar cualquiera de los dos regímenes(115).

Un resumen de distintos estudios que evalúan diferentes fraccionamientos puede verse en la tabla 3.

Tabla 3. Estudios aleatorizados que comparan diferentes fraccionamientos en sclc					
Autor	Nº pts	Esquemas RT	Día inicio RT	SG	
Turrisi 1999(112)	417	45 Gy a 1,5 Gy dvd	1	41% a 2 años	ps
		45 Gy 1,8 Gy /día	1	16% a 2 años	
Lebeau 1999(116)	156	50 Gy 2 Gy/día	30	Mediana 13,5	p ns
		20 Gy 2,5 Gy/día +	36-47	Mediana 14	
		20 Gy 2,5 Gy/día+	64-75		
		15 Gy 2,5 Gy/día	92-101		
Schild 2004(117)	310	50,4 Gy 1,8 Gy /día	Después 3 ^{er} ciclo	21%a 5 años	p ns
		24 Gy 1,5 Gy dvd	Después del 3 ^{er}	22% a 5 años	
		Split 2,5 semanas+	ciclo		
		24 Gy 1,5 Gy dvd			
Blackstock 2005(118)	110	50 Gy 2 Gy/día	1	18% a 5 años	p ns
		20 Gy 2,5 Gy/día+	8-17	17% a 5 años	
		20 Gy 2,5 Gy/día+	49-58		
		10 Gy 2,5 Gy/día	71-74		
Faivre- Finn 2016(115)	447	45 Gy 1,5 Gy dvd	22	56% a 2 años	p ns
		66 Gy 2 Gy/día	22	51% a 2 años	
Abreviaturas: sclc: carcinoma de célula pequeña; pts: pacientes; dvd: dos veces al día; SG: supervivencia global; ps: p significativo; p ns: p no significativa					

VOLÚMENES DE IRRADIACIÓN:

Históricamente los campos de irradiación incluían todas las regiones inicialmente afectas y se incluían de forma electiva las cadenas ganglionares mediastínicas próximas y la supraclavicular homolateral. Sin embargo varios estudios han demostrado que es seguro reducir los campos de irradiación al volumen postquimioterapia y la inclusión sólo de las áreas ganglionares infiltradas en el momento del diagnóstico. Hay un estudio aleatorizado, realizado por el Southwest Oncology Group, SWOG sobre esta

cuestión, en el que se aleatorizan 191 pacientes con enfermedad limitada con respuesta parcial o enfermedad estable después de quimioterapia de inducción a recibir radioterapia sobre el volumen tumoral previo a QT o después de QT. No hubo diferencias significativas en el patrón de recidiva o la mediana supervivencia. Tampoco hubo mayor incidencia de neumonitis pero si mayor mielosupresión en el grupo de pacientes en los que se trataba el volumen tumoral inicial(119).

Otros datos que apoyan la irradiación del volumen postquimioterapia, son los que se extraen del estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, que no encuentra diferencias en los porcentajes de recidiva local, supervivencia libre de progresión, o supervivencia global cuando se irradia el volumen prequimioterapia o postquimio, no encuentran tampoco recaídas marginales (en el límite de los campos)(120). Hay otros estudios en los que sólo se incluye el volumen de enfermedad postquimioterapia en los que el porcentaje de recidiva es pequeño, del 7%(113), aunque DeRuysser, encuentra un porcentaje de recidiva a nivel de supraclavicular homolateral del 11%, sin embargo el mismo autor comunican en otro estudio posterior, que cuando se realiza un PET previo a la planificación y se incluye la enfermedad ganglionar afecta en PET este porcentaje baja al 3% (121,122).

Con estos resultados y dado el aumento de toxicidad que supone la inclusión de toda la enfermedad previa al tratamiento QT en el campo de irradiación, se considera que cuando la irradiación se inicia después de algún ciclo QT se debe incluir la enfermedad pulmonar residual postquimioterapia y toda la enfermedad ganglionar previa a QT.

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD EXTENDIDA DE SCLC:

A pesar de la presencia de metástasis también hay un papel para la radioterapia torácica en enfermedad extendida. Los estudios que avalan este tratamiento son:

- Estudio aleatorizado publicado en 1999 realizado por Jeremic et al. Aleatorizan 210 pacientes que tras 3 ciclos de PE, consiguen respuesta completa a nivel de las localizaciones metastásicas pero respuesta parcial a nivel torácico, a recibir radioterapia torácica hiperfraccionada 54 Gy en 36 fracciones en 18 días en combinación con carboplatino etopósido / CE seguido de otros dos ciclos de PE, o únicamente otros 4 ciclos de PE. En ambos grupos se realizó irradiación holocraneal profiláctica. En el grupo de irradiación torácica la supervivencia global fue de 9,1% vs 3,7% en el grupo sin irradiación torácica (p:0,041), la supervivencia media fue de 17 vs 11 meses respectivamente. No hubo diferencias en supervivencia libre de metástasis a distancia(123).
- Otro estudio multicéntrico de reciente publicación, Slotman et al, aleatoriza 498 pacientes con enfermedad extendida que habían respondido al tratamiento quimioterápico, a recibir radioterapia torácica, 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy o no irradiación torácica. La supervivencia global a 1 año no fue diferente: 33% en el grupo irradiado vs 28% en el no irradiado, pero a dos años sí hubo diferencias estadísticamente significativas 13 vs 3%, y hubo menor probabilidad de progresión torácica en el grupo con irradiación torácica que en el grupo control, Hazard Ratio (HR) 0,73 p:0,001, también hubo mejoría en la supervivencia libre de progresión(124). En un análisis posterior de este estudio tratando de identificar los pacientes más beneficiados de irradiación torácica en este contexto, encuentran que la diferencia en supervivencia global se produce en pacientes con enfermedad torácica residual después de QT (HR 0.81 p:0,03), pero no en pacientes con respuesta completa torácica por lo que consideran que la irradiación torácica debe realizarse en pacientes con buena respuesta o respuesta parcial después de QT pero no en aquellos que tienen respuesta completa a nivel torácico(125).

- Un meta análisis publicado por Palma et al, de estos dos estudios refiere una mejoría en supervivencia global (HR 0,81 p:0,014) cuando se realiza radioterápica torácica con un pequeño incremento de la toxicidad esofágica(126).

Por tanto en pacientes con sclc, enfermedad extendida, que tras quimioterapia consigan una respuesta completa a nivel metastásico y parcial a nivel torácico, se debe realizar radioterapia torácica. Dado que se trata de pacientes con mal pronóstico, y tras los resultados de ensayo clínico de Slotman, el fraccionamiento utilizado con mayor frecuencia es el de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy.

PAPEL DE LA IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA:

El porcentaje de metástasis cerebrales ocultas en pacientes con sclc es significativo. Los pacientes con buena respuesta a la enfermedad tras tratamiento quimioterápico, con frecuencia recaén a nivel cerebral como único sitio de recidiva. La irradiación craneal profiláctica ha sido analizada en numerosos estudios en un intento de disminuir la incidencia de dichas metástasis.

Irradiación craneal profiláctica (PCI) en enfermedad limitada a tórax:

Los primeros estudios sobre la eficacia de la PCI realizados en los años 80 y 90, muestran una disminución en la incidencia de metástasis cerebrales, 0-17% vs 13-73%(127). Los resultados no fueron muy uniformes, probablemente porque incluían pacientes muy heterogéneos, y la PCI se mantuvo como un tratamiento controvertido hasta la publicación en 1999 del meta-análisis de estos estudios que muestra que en pacientes con respuesta completa tras quimioterapia (se incluían pacientes tanto con enfermedad localizada a tórax como enfermedad extendida), la irradiación holocraneal disminuyó el riesgo relativo de muerte 0,84 p:0,01, lo que supone un 5,4% de incremento en el porcentaje de supervivencia a 3 años 15,3% en el grupo control vs 20.7% en el grupo de irradiación profiláctica

holocraneal. Se disminuyó la incidencia de metástasis cerebrales a tres años 33% vs 59% con la PCI(128). Un segundo meta análisis describe resultados superponibles con disminución en la incidencia de metástasis cerebrales, HR 0,48, y mejoría de la supervivencia global HR 0,82, en pacientes con respuesta completa tras quimioterapia. Otra revisión sistemática del SEER, reafirma estos resultados tanto en supervivencia global (23%, 11% y 6% a 2, 5 y 10 años sin PCI vs 42%, 19% y 9% en el grupo con PCI) como supervivencia causa específica(129). La dosis recomendada es de 25 Gy en 10 sesiones de 2,5 Gy, basándose en los resultados del estudio RTOG 0212(130).

Papel de la PCI en enfermedad extendida:

Los estudios comentados anteriormente incluían pacientes con enfermedad extendida que habían conseguido una respuesta completa tras tratamiento quimioterápico. La EORTC realiza un estudio en estos pacientes pero con respuesta parcial tras QT. Aleatorizan los pacientes con algún tipo de respuesta tras QT a recibir PCI, utilizando varios esquemas, 20 Gy en 5 sesiones, 30 Gy en 10 sesiones, 30 Gy en 12 sesiones o 25 Gy en 10 sesiones. El objetivo principal del estudio era saber si la irradiación holocraneal disminuía la incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas, y se vió que con PCI la incidencia de este tipo de metástasis era del 40,4% en el grupo control y del 14,6% en el grupo con PCI. Se demostró también, mejoría de la supervivencia global al año 27,1% vs 13,3%(131). Sin embargo un estudio japonés no confirma estos resultados. En este estudio el objetivo principal era la supervivencia global, y se cerró precozmente, tras un estudio preliminar que no mostraba diferencias en la mediana de supervivencia 10 meses en el grupo de PCI vs 15 meses en el grupo control 0,091. Si hubo una disminución significativa en la incidencia de metástasis cerebrales(132). La mayor diferencia entre estos dos estudios es que el estudio Japonés requería RNM que confirmara que no había metástasis cerebrales antes de la inclusión en el estudio, mientras en el estudio de la

EORTC no se realizaba en ausencia de síntomas neurológicos. A pesar de estos resultados la PCI sigue siendo el tratamiento estándar en pacientes con enfermedad extensa que responden a primera línea de tratamiento QT en Europa y EEUU, aunque la Sociedad Japonesa de Cáncer de Pulmón no lo recomienda.

Toxicidad de la PCI

Se han observado cambios radiológicos tras la PCI, atrofia cerebral, dilatación ventricular, cambios en la sustancia blanca periventricular y subcortical, sin embargo, no está claro que estos cambios se correlacionen con deterioro cognitivo. Algunos estudios refieren que esta toxicidad afecta fundamentalmente a la memoria verbal y podría disminuirse protegiendo el hipocampo, teniendo en cuenta que el porcentaje de metástasis en el hipocampo es del 5%. Un pequeño estudio fase II de la RTOG muestra mejor preservación de la memoria y mejora en la calidad de vida en comparación con series históricas(133).

RESUMEN DEL TRATAMIENTO DEL SCLC

En pacientes en estadio I después de una cuidadosa estadificación del mediastino y descartada la enfermedad a distancia, se debe realizar tratamiento quirúrgico. Posteriormente hay que hacer adyuvancia con quimioterapia basada en platino, independientemente del estadio y radioterapia si hay borde afecto o N2.

En pacientes con enfermedad limitada a tórax con afectación ganglionar o mediastínica se debe realizar tratamiento concomitante RQT. La radioterapia debe iniciarse antes del tercer ciclo y es importante que no haya interrupciones, especialmente si se emplea un fraccionamiento acelerado. Se pueden considerar estándar tanto la administración de 45 Gy en dos sesiones diarias de 1,5 Gy, 5 días a la semana, como la administración de 66 Gy en 1 sesión diaria de 2 Gy, 5 días a la semana.

En enfermedad extendida se debe valorar la radioterapia de consolidación torácica si ha habido una respuesta completa o parcial importante de las localizaciones metastásicas y respuesta parcial a nivel torácico. Se recomiendan dosis de 30 Gy en 10 fracciones diarias de 3 Gy.

Se recomienda la irradiación craneal profiláctica tanto en enfermedad limitada como extendida que ha respondido al tratamiento inicial, con dosis de 25 Gy en 10 fracciones de 2,5 Gy/día.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

ESTADIOS I Y II

El tratamiento de los estadios I y II del carcinoma no microcítico de pulmón, en pacientes con bajo riesgo quirúrgico, es la resección quirúrgica con exéresis del lóbulo donde se localiza el tumor. En tumores proximales en los que no es posible realizar una lobectomía y habría que realizar una neumonectomía es preferible una resección en manguito, uniendo los extremos bronquiales, para evitarla. Aunque el diagnóstico del ca. de pulmón en estadios I y II sigue siendo bajo, 25-30%, la incidencia de nódulos pulmonares solitarios está aumentado dado que cada vez se realizan más pruebas de imagen, de forma que en tumores menores de 3 cm los tratamientos menos agresivos como resecciones sublobares: segmentectomía y resección en cuña, o tratamientos como irradiación estereotáxica tienen cada vez mayor relevancia. No hay estudios aleatorizados que comparen cirugía con radioterapia o con otras terapias ablativas. La preferencia de cirugía como tratamiento principal está basada en datos consistentes de series retrospectivas quirúrgicas y datos de registros que muestran mayor supervivencia después de cirugía que con cualquier otra modalidad de tratamiento. Basándonos en datos retrospectivos podemos afirmar que la supervivencia a 5 años es del 60 al 80% para el estadio I y del 30 al 50% para el estadio II(134). En cuanto a la técnica varios estudios retrospectivos muestran una menor tasa de

complicaciones cuando se realiza lobectomía por video toracoscopia (VATS), con menores necesidades de transfusión y estancias hospitalarias más cortas incluso para pacientes mayores. Dos meta análisis y dos revisiones sistemáticas que comparan VATS vs lobectomía por toracotomía abierta encuentran que la VATS se asocia con mejores resultados a corto plazo, menor mortalidad perioperatoria y menos dolor, con los mismos porcentajes de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad(135-138).

La resección estándar es la realización de lobectomía y disección ganglionar mediastínica sistemática. La lobectomía fue establecida como tratamiento estándar tras el estudio del Lung Cancer Study Group publicado en 1995 que mostraba una menor recurrencia local y una tendencia a mejorar la supervivencia con lobectomía vs otros tipos de resección más limitados(139). Este estudio es muy antiguo, el reclutamiento se realizó entre 1982 y 1988, cuando no había PET disponible y en muchos de los pacientes tampoco se realizó TC.

Las resecciones sublobares, segmentectomía y resección en cuña, se han estudiado desde entonces en varios escenarios: a)pacientes con buen estado general que pueden tolerar lobectomía, b)pacientes que no soportarían lobectomía, y c) grupos específicos de pacientes en los que se podría realizar lobectomía pero con tumores de buen pronóstico en los que la lobectomía no parece un tratamiento necesario.

En el primer grupo, estudios retrospectivos recientes ajustados por edad y comorbilidades siguen encontrando beneficio en supervivencia con la realización de lobectomía, e indican que cuando se realiza un resección sublobar debe hacerse también un muestreo del mediastino(140), por lo que en estos pacientes se sigue recomendando la lobectomía sobre resecciones sublobares.

En pacientes comprometidos o ancianos, segundo grupo, la realización de resecciones sublobares puede estar justificada dado que la mortalidad perioperatoria de una toracotomía es de un 5%. Dos estudios de Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) que evalúan los resultados de la resección sublobar encuentran que la supervivencia global y la supervivencia causa específica fueron equivalentes independientemente de que a estos pacientes se les realizara lobectomía o resección sublobar, en ambos estudios los pacientes con resección sublobar tenían más comorbilidades(141,142). En pacientes ancianos también disponemos de los resultados de dos estudios de SEER aunque con resultados contradictorios, el primero con pacientes tratados entre 1992 y 1997 describe los mismos resultados con lobectomía que con resección limitada, en pacientes mayores de 71 años(143), sin embargo el realizado entre los años 1998 y 2010 sugiere peor supervivencia en pacientes mayores de 65 años cuando son tratados con resecciones sublobares, aunque en pacientes con adenocarcinoma los resultados en supervivencia son iguales(144). En cuanto a los márgenes en una resección sublobar se considera que tumores mayores de 2 cm hay que resecarlos con 2 cm de margen, mientras que tumores menores de 2 cm se deben resecar con un margen de al menos su diámetro mayor(145).

Por último en el tercer grupo, tumores de bajo riesgo como las opacidades en vidrio deslustrado que en su mayoría se corresponden con adenocarcinomas in situ, se pueden beneficiar de resecciones sublobares y dado que el tumor no atraviesa la membrana basal no es necesaria la linfadenectomía. La dificultad estriba en si debe ser válido únicamente el diagnóstico radiológico, se debe realizar una biopsia intraoperatoria o esperar al resultado de la resección. Los datos de adenocarcinomas con mínima invasión tratados con resección sublobar son limitados. En general los estudios prospectivos y retrospectivos sobre adenocarcinomas in situ o mínimamente invasivos, o lesiones en vidrio deslustrado en TAC menores

de 2 cm tratadas con resección sublobar con márgenes mayores de 1 cm, muestran bajos porcentajes de recidiva local por lo que se considera que en este tipo de lesiones no es necesaria la lobectomía(146). En pacientes con tumores de cualquier histología menores de 2 cm, es posible que la resección anatómica del segmento en el que se localicen una resección en cuña consiga los mismos resultados que una lobectomía(147). Están en marcha dos ensayos clínicos uno realizado por el Cancer and Leukemia group B (CALGB), y otro por el Japan Clinical Oncology Group, JCOG, que ayudarán a dilucidar esta cuestión.

La braquiterapia intraoperatoria podría ser una forma de disminuir las recidivas locales tras una resección sublobar, pero el estudio ALLIANCE no encuentra diferencias en progresión local ni en supervivencia, añadiendo implante de semillas de I-125 al lecho quirúrgico con respecto a la cirugía exclusiva(148)

Linfadenectomía mediastínica:

El International Staging Committee of the International Association for the Study of Lung Cancer ha definido la resección completa como márgenes quirúrgicos negativos y disección linfática sistemática sin presencia de afectación extracapsular y ganglios mediastínicos resecados más distantes del tumor negativos(149). La Sociedad Europea de Cirugía Torácica, define la biopsia selectiva como muestra de un ganglio sospechoso o representativo, el muestreo ganglionar sistemático como exploración y biopsia de áreas ganglionares definidas en cada caso y la disección mediastínica reglada como la resección de todos los tejidos ganglionares dentro de unos límites definidos para cada estación(150). En estadio I la disección ganglionar sistemática no aporta beneficio en supervivencia sobre el muestreo. Se recomienda hacer muestreo de áreas ganglionares según la localización del tumor primario. Para tumores localizados en el lóbulo superior y medio derecho se deben analizar las áreas: 2R, 4R, 7,

para los localizados en el lóbulo inferior derecho las áreas 4R, 7,8 y 9, para los localizados en el lóbulo superior izquierdo 5, 6 and 7 y los del lóbulo inferior izquierdo, 7, 8 and 9. Debe haber al menos 6 ganglios en la muestra.

Para los estadios II, un estudio aleatorizado sugiere una mejoría en supervivencia global, supervivencia libre de recidiva y disminución de las recidivas a distancia y locales en pacientes con ganglios hiliares positivos cuando se realiza una disección ganglionar mediastínica sistemática(151), en estudios no aleatorizados la disección sistemática supone una mejoría en control local(152). Por ello en pacientes estadio II, N1, se recomienda la disección ganglionar mediastínica sistemática.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO I

El desarrollo tecnológico ha permitido la realización de radioterapia estereotáxica fraccionada, SBRT, con la que se consigue la administración de dosis muy altas a volúmenes tumorales pequeños bien definidos y localizados por imagen antes de cada sesión de irradiación (IGRT). Esta opción se ha convertido en la alternativa a la cirugía en pacientes no candidatos o que rechazan el tratamiento quirúrgico. Es un tratamiento bien tolerado, que no requiere anestesia general y que produce un daño mínimo en el tejido pulmonar sano alrededor del tumor. Respecto a la cirugía uno de los mayores inconvenientes es la dificultad para conseguir confirmación histológica, en algunas ocasiones esto es imposible y el tratamiento debe realizarse sin disponer de esa información. Igualmente la mayoría de pacientes tratados con SBRT son estadificados clínicamente con PET o EBUS, lo que puede suponer errores de infraestadificación.

No está claro aún cuál es la mejor dosis total y fraccionamiento a utilizar en estos casos, pero se suelen utilizar 3 sesiones de 20 Gy para lesiones periféricas, y esquemas más fraccionados para lesiones centrales o

próximas a bronquios principales o a pared costal, como 5 sesiones de 12 Gy u 8 de 7,5 Gy.

Como con la resección quirúrgica el control local depende del tamaño tumoral con un 81-90% para los T1 y un 54% para los T2(153,154). En la serie retrospectiva más extensa la supervivencia mediana global fue del 41 meses, con un control local a 5 años del 89% y siendo la recidiva a distancia la forma de recurrencia más frecuente(155). En estudios retrospectivos la lobectomía aporta mejores resultados que la SBRT en supervivencia global y control local(156,157). Dos ensayos fase III STARS y ROSEL se pusieron en marcha para comparar SBRT con cirugía en pacientes con estadio I operable. Ambos fueron cerrados por pobre reclutamiento. En total los dos estudios reclutaron 58 pacientes, 31 tratados con SBRT y 27 con cirugía. Con una mediana de seguimiento de 40 meses la supervivencia global a tres años fue significativamente mejor en el grupo de SBRT 95% que en el de cirugía 79%. Sin embargo no hubo diferencias en control locorregional, a distancia, ni en supervivencia libre de enfermedad y estas diferencias se han atribuido a un perfil de pacientes más favorable en el grupo de SBRT(158).

Tratamiento adyuvante:

Quimioterapia

Tres ensayos clínicos han demostrado mejoría en la supervivencia con quimioterapia adyuvante basada en platino en pacientes con estadio II, lo que supone que hay un subgrupo de pacientes en estadio IB que se beneficia de tratamiento QT. Los resultados de estos estudios no apoyan la utilización de quimioterapia en estadio IA, pero estudios iniciales sugieren que la detección de marcadores de metilación de DNA podría ayudar a detectar el subgrupo de pacientes en estadio I en riesgo de recaída. Estas técnicas no se utilizan aún en la práctica clínica habitual.

Tampoco hay actualmente indicación para la utilización de forma adyuvante de terapias dirigidas a mutaciones como inhibidores de tirosin quinasa.

Radioterapia

Inicialmente no se recomienda radioterapia postoperatoria en pacientes estadio I o II(159), pero cuando los márgenes de resección son positivos, R1, el tratamiento radioterápico postoperatorio se asocia a mejoría de supervivencia, aunque hay que tener en cuenta que el estudio en el que se basa esta estrategia incluía pacientes en estadios II y III(159).

RESUMEN DE TRATAMIENTO PARA ESTADIOS I Y II (guías ACR)

En pacientes en estadios I y II que no presentan contraindicaciones médicas, la intervención quirúrgica es el tratamiento de elección inicial:

- La cirugía video asistida es preferible a la toracotomía abierta para la resección pulmonar anatómica.
- Se debe realizar un muestreo ganglionar mediastínico o una disección sistemática en el momento de la cirugía.
- Si se trata de pacientes en estadio I con muestreo hiliar negativo no es necesario realizar la disección linfática del mediastino, mientras que si es necesaria para pacientes de estadio II.
- Cuando puede conseguirse una resección completa se prefiere una resección en manguito o broncoplastia sobre una neumonectomía.
- En pacientes que lo toleren medicamente es preferible una lobectomía que una resección sublobar.
- Si el paciente puede tolerar la resección quirúrgica pero no una lobectomía se puede realizar una resección sublobar antes que un procedimiento no quirúrgico. Se recomienda que los márgenes de resección sean igual al mayor diámetro de la lesión en tumores menores de 2 cm ó de 2 cm si miden más de 2 cm.

- En pacientes con imágenes en vidrio deslustrado menores de 2 cm la resección sublobar con márgenes negativos es suficiente.
- En pacientes en estadio I que son medicamente inoperables, el tratamiento de elección es la SBRT sobre no tratamiento.
- En pacientes con tumores completamente resecados IA-IB, no está indicado tratamiento quimioterápico adyuvante fuera de ensayos clínicos.
- En pacientes con cirugía completa de tumores estadio IIA-b N1 con buen performance status está indicado tratamiento adyuvante basado en platino.
- En pacientes tratados con cirugía, estadio I o II con borde quirúrgico positivo está indicado el tratamiento radioterápico adyuvante.

ESTADIO III

El tratamiento del estadio III del carcinoma no microcítico de pulmón requiere una aproximación multimodal, aunque muchos aspectos siguen siendo controvertidos. En la 7ª versión de la clasificación TNM el estadio III es un estadio heterogéneo que incluye estadios operables y no operables, afectación local no ganglionar amplia y afectación ganglionar mediastínica. Por otra parte tampoco hay una evidencia clara para decidir los posibles tratamientos porque los estudios están mal diseñados, o incluyen una población de pacientes heterogénea. Por ello es necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinar de oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos y cirujanos para decidir en cada caso el mejor tratamiento posible.

Se han realizado varias subclasificaciones de los estadios III en función de la resecabilidad:

En las guías de ACCP de 2007 Robinson proponía subclasificar los tumores N2 en:

- IIIA1 N2 incidental o inesperado: tras resección quirúrgica.
- IIIA2 N2 microscópico tras biopsia.
- IIIA3 N2 macroscópico en una sola estación, o tumores Pancoast con afectación N2 selectiva centralmente localizada.
- IIIA4 N2 con afectación mediastínica bulky o multiestación.

En esta clasificación los estadios IIIA2 serían potencialmente resecables, los IIIA2 potencialmente resecables pero con riesgo de resección incompleta, y los IIIA4 irresecables. Serían también potencialmente resecables con riesgo de resección incompleta los T4N0-1, que afectan a la arteria pulmonar, carina, tráquea, vértebra, vena cava, aurícula derecha. Dentro del grupo irresecables estarían los T4 que afectan esófago, corazón, aorta, venas pulmonares así como los N3(161).

En las guías ESMO 2013 se hace una clasificación en función de los hallazgos de TC, descritos en las guías ACCP y la resecabilidad. Esta clasificación ha sido más utilizada:

- N2 inesperado tras cirugía. Se realizaría tratamiento adyuvante con QT y RT.
- Tumores centrales mayores de 3 cm o discreto aumento de ganglios mediastínicos o ganglios hiliares aumentados de tamaño en TC, ó ganglios con captación patológica en la PET. Se debe confirmar histológicamente el mediastino, según resultados:
 - o N0-1: Potencialmente resecables
 - o N2: Potencialmente resecables con riesgo de resección incompleta: Tratamiento multimodal con cirugía
 - o N3 No resecables: Tratamiento multimodal sin cirugía.
- Afectación extensa mediastínica por el tumor o ganglios: no se requiere confirmación histológica del mediastino, estarían en el grupo no resecables: serían tratados de forma multimodal sin cirugía.

TRATAMIENTO DEL ESTADIO IIIA INCIDENTAL (N2 INESPERADO)

Los pacientes clasificados clínicamente como estadio I o estadio II pero que tras cirugía son N2 (N2 microscópico o estadio IIIA1 o IIIA2 de Robinson), deben recibir tratamiento adyuvante.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:

Actualmente, distintos ensayos clínicos han demostrado que la quimioterapia adyuvante basada en dobles de platino mejora la supervivencia global en pacientes con tumores de pulmón completamente resecados estadio III. Los estudios realizados en los años 70 y 80 para estudiar la eficacia de la QT adyuvante no lograron demostrar beneficio con la misma. Un meta-análisis de 1995 tampoco observa diferencias para el conjunto de pacientes pero si para aquellos que recibieron regímenes de quimioterapia basados en platino, con una reducción del 13% del riesgo de muerte, que supone un 5% de mejoría absoluta de supervivencia a 5 años aunque no se alcanzó la significación estadística(162).

A partir de ahí, se realizan numerosos estudios con combinaciones de platino y el meta-análisis LACE de 5 de ellos (International Adjuvant Lung Cancer Trial IALT, European Big Lung Trial BLT, Adjuvant Lung Project Italy LPI, Adjuvant Navelbine International Trialist Association ANITA, North American Intergroup JBR), que permitían también la radioterapia adyuvante según el criterio del investigador, concluye que la quimioterapia basada en platino tras cirugía completa disminuye el riesgo de muerte un 5,4% a 5 años comparado con la no administración de quimioterapia, HR 0,89. El beneficio en supervivencia varía de acuerdo al estadio y es mayor en pacientes en estadios II y IIIA. La mejoría en estadio IB no alcanzó significación estadística y los pacientes en estadio IA tuvieron peores resultados cuando recibieron QT(163).

Otro meta-análisis del Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group que incluía datos individuales de 8447 participantes en 26 ensayos

clínicos que recibían o no QT tras cirugía pero no radioterapia, e incluía estudios en los que la quimioterapia no estaba basada en platino, también demuestra que la quimioterapia adyuvante mejora de forma significativa la supervivencia global, HR 0,86, que supone un 4% de aumento de supervivencia global a 5 años, 64 vs 60%. En esa misma publicación analizan 15 ensayos que evalúan cirugía y RT vs cirugía RT y QT, también en este meta-análisis encuentran beneficio con QT adyuvante con HR 0,88 y un 4% de mejoría absoluta de supervivencia a 5 años(164).

No hay estudios que comparen diferentes regímenes basados en platino, por lo que no está aún dilucidado cual es el mejor esquema.

La adyuvancia con terapias dirigidas no está indicada tras una resección completa. Un estudio observacional indica una tendencia hacia una mejor supervivencia global en pacientes con EGFR mutado cuando se administra de forma adyuvante erlotinib o gefitinib, aunque gran parte de estos pacientes recibieron también QT(165). Sin embargo, dos estudios aleatorizados no confirman estas diferencias. En el primero de ellos solo el 4% de los pacientes incluidos tenían mutación EGFR, y hubo una tendencia no significativa a favor de los pacientes no tratados con inhibidores de EGFR en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad(166). En el segundo, RADIANT, todos los pacientes tenían mutación EGFR y aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido QT adyuvante antes de la aleatorización. No hubo diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad que era el principal punto de estudio, 50 vs 48 meses. Sin embargo en pacientes que presentaban delección del exón 19 o mutación L858R, la supervivencia libre de enfermedad mejoró con inhibidores tirosina quinasa 46 vs 29 meses, HR 0,61, resultados que siguieron sin ser estadísticamente significativos(167).

RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

El papel de la radioterapia en pacientes con tumores de pulmón completamente resecados estadio III es incierto. En estudios retrospectivos antiguos como un meta-análisis de 1998, la radioterapia postoperatoria se asoció a un efecto deletéreo con disminución de la supervivencia global a 2 años de un 7%. Sin embargo este efecto negativo se limita a pacientes en estadio I o II, pero no hay un efecto claro, ni beneficioso ni perjudicial para pacientes en estadio III(168). Estos estudios presentaban importantes limitaciones, la radioterapia se administraba sobre volúmenes muy amplios y con cobalto, se utilizaban fracciones altas mayores de 2 Gy y las dosis totales también eran altas. El aumento de toxicidad cardíaca pudo contribuir a la peor supervivencia tras la administración de RT.

Estudios posteriores han aportado más información. El análisis del SEER de pacientes incluidos en bases de datos de 1988 a 2002, concluye que la radioterapia postoperatoria empeora los resultados de pacientes N0 y N1, pero mejora la supervivencia global de pacientes N2 a 5 años, 27 vs 20% (169). Los mismos resultados se obtienen de otro estudio más reciente del National Cancer Data Base que encuentra que en pacientes N2 la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia global frente a no darla, 42 vs 38 meses, manteniéndose la significación estadística en el estudio multivariante HR 0,87(170). El estudio ANITA que permitía RT adyuvante a criterio del investigador, también observa mejoría de la supervivencia global en pacientes N2 que recibieron RT, 47 vs 24 si recibieron QT adyuvante y 23 vs 13 meses sin no la recibieron. En pacientes N1 la radioterapia tuvo un efecto negativo en los que también recibieron QT 47 vs 94 meses, pero beneficioso si no la recibieron 50 vs 26 meses(171). Un meta-análisis Cochrane refiere un efecto perjudicial de la radioterapia en pacientes con resección completa, con un HR 1,18 o un

18% de incremento de riesgo de muerte, lo que supone una reducción de un 5% de supervivencia global a 2 años(159).

En pacientes con bordes afectos tras cirugía, la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia global. Los datos que aportan mayor evidencia los obtenemos del estudio del National Cancer Data Base de 3395 pacientes en estadios II o III en los que se realizó resección con márgenes positivos. De ellos 1207 recibieron radioterapia postoperatoria con dosis de 50 a 74 Gy, la supervivencia global fue mayor en los pacientes radiados 33.5 vs 23.7 meses, y a 5 años 32,4 vs 23,7% con un HR 0.8. Este beneficio se encontró tanto en pacientes N0 como N1 y N2(160).

En resumen podemos decir que a pesar de no disponer aún de resultados de estudios aleatorizados, la radioterapia adyuvante debe ser considerada:

- En pacientes con muestreo mediastínico incompleto y sospecha de afectación mediastínica que no ha podido ser comprobada.
- En pacientes con afectación N2.
- En pacientes con márgenes de resección positivos.

Dada la ausencia de estudios aleatorizados se prefiere el tratamiento secuencial, primero QT y luego RT, en el escenario de la adyuvancia, a excepción de la resección macroscópicamente incompleta donde se podría valorar tratamiento concomitante.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Aunque la quimioterapia neoadyuvante ha sido estudiada previa a la cirugía en tumores resecables en numerosos estudios, tras los resultados de los estudios y meta-análisis con quimioterapia adyuvante, la cirugía inmediata seguida de quimioterapia ha reemplazado la opción de tratamiento neoadyuvante, dado que consigue los mismos resultados y permite una estadificación más precisa.

Una revisión sistemática y meta-análisis de datos individuales de 2385 pacientes en 15 ensayos aleatorizados que comparan QT neoadyuvante seguida de cirugía, describe una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global con QT neoadyuvante a 5 años 45 vs 40% HR 0,87. Los objetivos secundarios como supervivencia libre de recidiva y la supervivencia libre de metástasis también mejoraron tras QT neoadyuvante, no fue estadísticamente significativo la disminución de recidivas locales(172).

ENFERMEDAD POTENCIALMENTE RESECABLE N2:

En general cuando se confirma la afectación patológica del mediastino los resultados de la cirugía exclusiva son pobres y es necesaria la combinación de tratamientos. Aunque con un alto riesgo de recidiva local y a distancia estos pacientes son candidatos a un manejo con intención curativa. Se puede considerar la cirugía, como parte del tratamiento multidisciplinar, cuando la afectación mediastínica es microscópica o afecta a una sola estación.

Las opciones incluirían inducción con quimioterapia o con radioquimioterapia seguido de cirugía o radioquimioterapia de forma exclusiva.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

En estos pacientes potencialmente resecables aún se desconoce si la cirugía aporta beneficio sobre el tratamiento radioquimioterápico exclusivo.

Las ventajas teóricas del tratamiento de inducción serían una disminución tumoral que facilitaría la resección quirúrgica, la esterilización de metástasis microscópicas y la mejor tolerancia y cumplimiento al tratamiento neoadyuvante que al adyuvante.

Un estudio retrospectivo de 11 000 pacientes de la National Cancer Data Base, sugiere un posible beneficio del tratamiento de inducción con radioquimioterapia respecto al adyuvante, de forma que la supervivencia global a 5 años fue del 33,5 % para pacientes tratados con RQT y lobectomía, 20,7% cuando se utilizaba RQT y neumonectomía, 13,5% para los tratados con lobectomía y tratamiento adyuvante y 10,9 con neumonectomía y tratamiento adyuvante(173). El único estudio aleatorizado diseñado para comparar RQT seguidas de resección con RQT exclusivas, es el realizado por el North American Intergroup. En este estudio 202 pacientes fueron aleatorizados a recibir quimioterapia tipo cisplatin y etoposido más RT 45 Gy seguidos bien de cirugía o continuar con dos ciclos más de QT y RT hasta 61 Gy. No hubo diferencias en supervivencia global en ambos grupos por intención de tratar pero la supervivencia libre de enfermedad fue mejor en el grupo con cirugía, 12,8 vs 10,5 meses HR 0.77. La conclusión es que RQT con o sin cirugía es una opción válida en este grupo de pacientes. Sin embargo, hubo una mortalidad excesiva, 26% en el grupo de pacientes que tras RQT se les realizó neumonectomía derecha, cuando el porcentaje esperable de mortalidad tras tratamiento de inducción es del 3-7%. Si se excluyen los pacientes a los que se realizó una neumonectomía, los pacientes en los que la cirugía consistió en lobectomía, si tuvieron aumento de la supervivencia global respecto a los tratados con RQT exclusiva(174). Otros estudios aleatorizados no han finalizado el reclutamiento como el estudio alemán ESPATUE, que aleatoriza 246 pacientes de los 500 previstos, a recibir quimioterapia de inducción tipo cisplatino paclitaxel tres ciclos seguidos de RQT, o bien RT hasta 45 Gy con cisplatino vinorelbina, los pacientes con respuesta a este tratamiento se aleatorizaban a cirugía o continuar RQT hasta 65 Gy. Con los pacientes reclutados, no encuentran diferencias en supervivencia global o libre de enfermedad, consideran que ambos tratamientos son válidos y la toxicidad aceptable(175).

La EORTC aleatoriza pacientes con comprobación histológica N2 a inducción con tres ciclos QT, se admitían hasta 18 esquemas de quimioterapia diferentes y los pacientes que mostraban alguna respuesta, se aleatorizaban a resección quirúrgica o radioterapia exclusiva. La mayoría de pacientes tenían enfermedad avanzada y solo el 50% de los pacientes llegó a la fase de aleatorización. No hubo diferencias en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad. Se han hecho varias críticas a este estudio, una de ellas la inclusión de pacientes con N2 avanzado y otra que el brazo sin cirugía se realizaba RT sola sin combinar con QT(176).

Por tanto a pesar de resultados de estudios retrospectivos en los que sí parece ventajoso añadir cirugía al tratamiento RQT, los estudios aleatorizados no son capaces de demostrar estas diferencias.

Otros estudios han comparado inducción con QT vs inducción con RQT.

En ESMO de 2014 se presentó un estudio aleatorizado sueco comparaba inducción con QT 3 ciclos de cisplatino docetaxel vs inducción con la misma QT y luego RT 44 Gy. El objetivo principal era supervivencia global y el secundario la supervivencia libre de recidiva. No se observaron diferencias en los dos brazos. Este estudio incluía más pacientes potencialmente resecables que en el estudio de la EORTC y en estos pacientes la inducción con QT exclusiva fue efectiva en disminución del tamaño tumoral y disminución de estadio(177).

En otros trabajos se ha visto que conseguir una respuesta patológica completa en los ganglios mediastínicos después de la inducción es un factor pronóstico favorable(178,179). Si comparamos los datos de los 4 estudios aleatorizados el estudio de la EORTC tiene un 5% de respuesta patológicas completas tras la inducción, el sueco un 11,7% tras la inducción con QT y un 16,2% tras QT seguida de RT, en el ensayo del Intergroup las respuesta completas fueron del 14,4% tras RQT y en el

ESPA-TUE un 33% tras QT y RT hiperfraccionada con QT concomitante. En general el porcentaje de respuestas completas aumenta cuando se añade RT a la inducción, aunque no se ha podido demostrar que estas diferencias tengan impacto en la supervivencia global.

En un meta-análisis reciente de 9 estudios, 5 aleatorizados y 4 retrospectivos, se observan mejores resultados cuando se añade cirugía que cuando se continua con RQT, HR 0,7. Los resultados son especialmente mejores cuando si realiza lobectomía 0,52 sobre neumonectomía 0,82(180).

Por tanto en estos pacientes potencialmente resecables pero N2, los resultados son similares cuando se realizan tratamientos trimodales que incluyen cirugía, o RQT concomitante. La inducción con RQT consigue más respuestas completas que cuando solo se utiliza QT, pero está por determinar si esto supone mejoría en la supervivencia global. Basándose en estos estudios, la percepción general es que, en estas situaciones complejas los resultados dependen más de la experiencia del equipo en las diferentes modalidades de tratamiento que en el esquema que se elija. Es fundamental la experiencia del cirujano torácico en resecciones post tratamientos de quimio y radioterapia, la realización neumonectomía especialmente derecha tras RQT podría tener un aumento de mortalidad, la cirugía debería realizarse alrededor de la 4ª semana después de finalizar RT. Se debe evitar en lo posible la interrupción de la irradiación.

ESTADIOS IIIA POTENCIALMENTE RESECABLES PERO CON ALTO RIESGO DE ENFERMEDAD RESIDUAL Y ALGUNOS ESTADIOS IIIB SELECCIONADOS.

En tumores del sulcus superior o tumores de Pancoast, la inducción con RQT seguida por cirugía es el tratamiento de elección. Los estudios aleatorizados en este tipo de tumores son difíciles de realizar dado el pequeño número de pacientes, y esta estrategia es la de elección

basándonos en el estudio fase II del SWOG que tras QT tipo platino etopósido y 45 Gy, se consigue un porcentaje de resecciones completas del 76%, con solo un 1,8% de mortalidad. El porcentaje de respuestas completas fue del 56% y la supervivencia global del 54% después de resección completa(181). Esta misma estrategia puede ser aplicada a tumores potencialmente resecables T3N2 o T4N0-1 centrales muy seleccionados en centros con experiencia. Distintos estudios retrospectivos describen mejoría de la supervivencia global cuando se añade cirugía al tratamiento(182,183). En el ensayo SAKK 16/01 en pacientes en estadio IIIB se administraban 3 ciclos de QT tipo cisplatino docetaxel y RT secuencial con boost concomitante 22 sesiones de 2 Gy en 3 semanas seguido de cirugía. Con este esquema consiguen un porcentaje de supervivencia a 5 años del 40% similar al que consiguen en estadio IIIA en el estudio SAKK 16/00(184).

ESTADIOS IIIA Y IIIB IRRESECABLES:

La RQT es el tratamiento de elección en estos pacientes considerados como irresecables. Si el tratamiento concomitante RQT no es posible por alguna razón se deben plantear el tratamiento secuencial o la radioterapia exclusiva.

En este grupo estarían incluidos tumores irresecables IIIA N2 por afectación bulky mediastínica o multiestación, los T4 irresecables y los N3.

Hay poca información sobre tratamientos combinados en N3, especialmente cuando la afectación es hiliar bilateral hay pocas opciones de administrar dosis altas de irradiación sin sobrepasar la dosis de tolerancia de pulmón o médula. En pacientes con N3 por afectación mediastínica bilateral algunos grupos han intentado también la trimodalidad de tratamiento incluyendo cirugía con resultados prometedores. Pero en estos pacientes el tratamiento estándar sigue siendo la RQT concomitante.

RADIOTERAPIA CONCOMITANTE FRENTE A SECUENCIAL

La combinación de quimio y radioterapia supone un aumento del efecto terapéutico por la cooperación en espacio y el aumento de la respuesta tumoral. La cooperación en espacio se refiere al efecto de la radioterapia a nivel locorregional, mientras que el efecto fundamental de la quimioterapia es a nivel sistémico. En lo que se refiere al aumento de la respuesta tumoral los agentes quimioterápicos podrían añadir o modificar el daño producido por RT y aumentar la muerte de células tumorales. Por ejemplo, la quimioterapia basada en cisplatino puede inducir daño en una o en las dos cadenas de ADN y aumentar la eficacia de la irradiación. Las fluoropirimidinas pueden sincronizar las células tumorales en fases más radiosensibles como la G2 y la M, mejorando la respuesta a la irradiación. El tratamiento concomitante RQT generalmente consigue mejor supervivencia global que el tratamiento secuencial o la radioterapia exclusiva, como se ha evidenciado en varios estudios fase III, entre ellos un ensayo de la RTOG y otro japonés. En el primero de ellos se comparan 3 brazos, uno de tratamiento secuencial: cisplatino y vinblastina seguidos de RT 63 Gy, el segundo brazo misma quimioterapia y RT de forma concomitante y el brazo 3 cisplatino y etopósido y 69,6 Gy administrados en dos sesiones diarias de 1,2 Gy desde el día 1. La mediana de supervivencia fue de 14,6, 17 y 15,6 para cada grupo respectivamente. La supervivencia a 5 años fue mejor para los pacientes del brazo de concomitancia con RT diaria que para el brazo de tratamiento secuencial 10% vs 16% p: 0,04. Los efectos agudos fueron mayores en el brazo concurrente pero los tardíos fueron similares en ambos grupos(185). En el estudio japonés 320 pacientes irresecables fueron aleatorizados a QT tipo cisplatino mitomicina y vindesina más RT dos cursos de 28 Gy en fracciones diarias de 2 Gy con un descanso de 10 días entre ambos cursos, o la misma QT seguida de RT 56 Gy en 28 sesiones. A pesar de la interrupción de RT el brazo de concomitancia se asoció a una mejor

respuesta 84 vs 66%, mejor mediana de supervivencia 17 vs 13 meses y mejor porcentaje de supervivencia a 5 años 35 vs 27%(186).

También disponemos de los resultados de dos meta-análisis publicados en 2010. Aupèrin realiza un meta-análisis utilizando datos individuales de 1205 pacientes, que participaron en ensayos fase II-III. Con un seguimiento mediano de 6 años se encuentra un beneficio en supervivencia global, HR 0,84, p:0,004, con una mejoría absoluta del 5,7%, del 18,1 al 23,8% a 3 años y 4,5% a 5 años. También hay mejoría en la supervivencia libre de enfermedad 0,9 y en el control locorregional 0,77, aunque no hubo diferencias en la progresión a distancia. El tratamiento concomitante supuso también un aumento significativo de la toxicidad esofágica pero no de la pulmonar(187). El segundo meta-análisis es una revisión Cochrane de 6 estudios que incluyen 1024 pacientes que reciben RQT concomitante vs secuencial. Encuentra una beneficio significativo en supervivencia global, HR 0,74 y un beneficio absoluto del 10% a dos años con la concomitancia(188).

En resumen, la RQT concomitante ha demostrado mejores resultados en cuanto a control local y supervivencia global, respecto a la administración secuencial de ambos tratamientos. Los pacientes que no son considerados aptos para ser tratados con RQT concomitantes pueden ser tratados con QT de inducción seguida de RT a dosis altas(189), incluso con fraccionamientos acelerados(190). Un resumen de los estudios fase III y meta-análisis que exploran esta cuestión puede verse en las tablas 4 y 5.

SELECCIÓN DE QUIMIOTERAPIA

En general los protocolos de RQT concomitantes incluyen 3 categorías. La primera sería quimioterapia clásica como cisplatino-etopósido (EP) o cisplatino-vindesina-mitomomicina (PMV) o cisplatino vinorelbina (NV), a dosis plenas. La segunda categoría es la combinación de RT con dosis reducidas de agentes quimioterápicos más modernos como carboplatino-

taxol. La tercera categoría es la combinación de RT con dosis diarias o semanales de quimioterapia a bajas dosis:

- RT con dosis bajas de quimioterapia semanal o diaria: Varios estudios aleatorizados han comparado carboplatino a dosis bajas semanal o infusión continua con radioterapia exclusiva sin que encontraran diferencias en control local o en supervivencia global(191,192). Únicamente en pacientes mayores de 70 el carboplatino a dosis bajas diarias, 30 mg/m²/día durante 20 días, ha demostrado ser superior a la radioterapia exclusiva en supervivencia global 22,4 meses vs 16,9 meses, HR 0,68 p 0,017, sin aumentar toxicidad a nivel pulmonar(193). El cisplatino a dosis bajas concomitante con RT si ha demostrado mejoría tanto en control local como en supervivencia respecto a radioterapia exclusiva(194). Sin embargo cuando se compara con quimioterapia secuencial, la radioquimioterapia con un agente único a dosis bajas no muestra mejoría de la supervivencia(195,196).
- RT con dosis plenas de quimioterapia clásica tipo cisplatino y nuevos esquemas a dosis bajas: Hasta la fecha los regímenes con mejores resultados en combinación con RT son los basados en cisplatino a dosis bajas, PE, NP, MVP. En EEUU el esquema más utilizado en combinación con RT es cisplatino etopósido. En los últimos 10 años han aparecido otras drogas como paclitaxel y docetaxel que se han mostrado más eficaces que las de la vieja generación, en enfermedad metastásica, así actualmente en Europa, el esquema más utilizado en combinación con radioterapia es carboplatino paclitaxel porque se evita de la toxicidad en mucosas propia del cisplatino. Hasta la fecha, hay pocos datos disponibles sobre la comparación directa entre esquemas antiguos de QT a dosis plenas y esquemas más modernos a dosis reducidas, aún no están disponibles los resultados del estudio multicéntrico fase III chino NCT0149455. Otra combinación que se está empleando es cisplatino pemetrexed en histologías no escamosas, aunque este esquema no ha

demostrado ser superior a cisplatino etopósido, si tiene menor toxicidad grado 3 o 4, por ello, aunque el estudio se cerró precozmente por la ausencia de beneficio, es una opción aceptable en pacientes que no vayan a tolerar los esquemas estándar(197).

Tabla 4. Estudios fase III que comparan RT secuencial frente a concomitante

Autor	Nº pts	Esquemas de tratamiento	Dosis RT (Gy/fr)	Respuesta	Mediana supervivencia	Supervivencia	Neumonitis ≥ 3	Esofagitis ≥ 3
Furuse 1999 (186)	314	MVP-RT	56/28	RC 2,6%/RP 81,4%	16,5	15,8 a 5 años	2%	4%
		MVPx2 RT		RC1,3%/RP 65,1%	13,3	8,9 a 5 años	2%	3%
CALGB/ECOG Clamon 1999 (192)	283	PVbl x 2 Cb-RT	60/30	CR 18%/RP 40%	13,4	13% a 4 años	1%	12%
		PVbl x 2 RT		CR 10%/RP 48%	13,5	13,5 a 4 años	5%	4%
Ulutin 2000 (198)	60	RT		R 40%	10			
		P-RT		R 66%	11			
		EIPx3 RT		R 53%	10			
Zatloukal 2004 (199)	102	PVrx1 PVr-RT	60/30	RC 21%/ RP 59%	16,6	18,6% a 3 años	4%	18%
		PVr x 4 RT		RC 17% RP 30%	12,9	9,5%a 3 años	2%	4%
GLOT-GFPC Fournel 2005 (200)	205	PE-RT PVr x 3	66/33	RC 9%/RP 40%	16,3	20,7 a 4 años	5%	32%
		PVr x 3 RT		RC 4%/RP 50%	14,5	18,6 a 4 años	11%	3%
FNCLCC Gervais 2005 (201)	427	PVr x 2 Cb-RT	66/33		14			3,4
		PVr x 2 RT			11			4,1
CTRT99/97 Huber 2006 (202)	303	CT x 2 CT-RT	60/30	RC 12%/RP 33,6%	18,7		0	12,8
		CT x 2 RT		RC 5,3%/RP 33,6%	14,1		0	6,5
EORTC Belderbos 2007 (195)	158	GP x 2 P-RT	66/24	RC+RP 60,8%	16,5	34% a 3 años	18%	14
		GP x 2 RT		RC+RP 69,7	12,5	22% a 3 años	14%	5
RTOG Curran 2011 (185)	407	PVbl-RT	63/34	RC 42%/RP28%	17	16% a 5 años	4%	23%
		PVbl x 2 RT		RC 30%/RP32%	14,6	10% a 5 años	9%	4%

Abreviaturas: pts: pacientes; fr: fracción; MVP: mitomicina, vindesina, cisplatino; PVbl: cisplatino vindesina; P cisplatino; PVr: cisplatino vinorebina; CT: carboplatino taxol; GP: gemcitabina cisplatino; PVbl: cisplatino vinblastina; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; R cualquier tipo de respuesta

Tabla 5. Meta-análisis combinación radioterapia y quimioterapia: concomitante vs secuencial

Estudio	Nº pts	Brazos	R muerte	SLP	SG	Neumonitis	Esofagitis
Cochrane	272	Concomitante	HR 0,71	HR 0,69	HR 0,74		RR 4,96
O'Rourke	8	vs	ps	ps	ps		ps
2010 ⁽¹⁸⁸⁾		Secuencial					
Aupèrin	120	Concomitante		HR 0,90	HR 0,84	igual	RR 4,9 ps
2010 ⁽¹⁸⁷⁾	5	vs secuencial		ps	ps		
Abreviaturas: pts pacientes; HR: hazard ratio; RR riesgo relativo; ps: p significativa							

VOLUMEN DE IRRADIACIÓN:

Inicialmente los campos de tratamiento englobaban la enfermedad macroscópicamente visible y de manera electiva los ganglios hiliares homolaterales, mediastínicos contralaterales y supraclaviculares homolaterales.

La necesidad de realizar o no una irradiación electiva de los ganglios no afectos se basaba en:

- Estudios de la RTOG del año 82 en los que la inclusión de áreas ganglionares no afectas tenía un impacto beneficioso en control local y supervivencia.
- Imprecisión de la estadificación clínica con hasta un 26 % de afectación ganglionar no detectada en estadios iniciales, siendo la afectación ganglionar un factor pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo hay motivos que obligan a cuestionarse la necesidad de realizar una irradiación electiva:

- El lugar más frecuente de recidiva sigue siendo el volumen tumoral y los ganglios afectos inicialmente, y la irradiación ganglionar electiva limita la administración de dosis altas sobre estas regiones. Se ha demostrado que el aumento de dosis implica un mayor control tumoral

de forma que el HR de muerte por ca. pulmón desciende 1-2% por cada Gy que se aumente de dosis biológica efectiva.

- Se ha producido una mejoría importante en la precisión de la estadificación con la incorporación de la PET-TC que tiene una sensibilidad del 95% para adenopatías aumentadas de tamaño en TC y el 75% para las normales. Los falsos negativos son del 5% cuando la adenopatía es menor de 1,5 y de 21% cuando es mayor de 1,6. Las recidivas ganglionares aisladas son del 6% y el 8,6% cuando no se realiza irradiación electiva y se utiliza PET en la planificación(203,204). La localización más frecuente es la fosa supraclavicular.
- Estudios de análisis de la cobertura de las áreas ganglionares en pacientes tratados dentro de ensayos de la RTOG en los que la adecuada cobertura de áreas ganglionares mediastínicas, hilio contralateral y supraclaviculares, suponía una menor recidiva local, pero no mejor supervivencia libre de recidiva ni supervivencia global (205).

Dos estudios aleatorizados fueron diseñados para estudiar esta cuestión. En el primero 200 pacientes se trataron mediante irradiación de campo afecto (IF) con dosis de 68 a 74 Gy, o irradiación ganglionar electiva hasta una dosis de 60-64 Gy. Los pacientes en el grupo de IF consiguieron una mejor tasa respuestas 90% vs 79% y mejor control local a 5 años 51% vs 36%. No hubo diferencias en toxicidad(206). En el otro estudio, la media de dosis en ambos grupos con y sin irradiación electiva fue de 60 Gy, el porcentaje de recidivas locorregionales fue de 34,1% en el grupo con irradiación de campo afecto y de 30% en el grupo de irradiación electiva, diferencias no significativas, como tampoco lo fueron las diferencias en supervivencia global, 53,3% con irradiación de áreas afectas vs 34,9% con irradiación electiva. No hubo tampoco diferencias en toxicidad pulmonar ni esofágica(207). Un resumen de estos estudios y otros estudios

retrospectivos puede verse en la tabla 6. Varios trabajos no aleatorizados han mostrado una baja incidencia de recidiva ganglionar aislada fuera del campo de irradiación cuando se realiza irradiación exclusiva sobre campo afecto, entre el 2 y el 8%, la mayor frecuencia fue en ganglios supraclaviculares. Tras estos estudios la tendencia actual es limitar la irradiación ganglionar electiva. Sin embargo en su mayoría estos estudios son de pocos pacientes y muchos de ellos son de escalada de dosis con dosis sobre volumen tumoral más alta de la convencional, lo que supone una mayor dosis incidental en áreas ganglionares no afectas. En una reunión de consenso de la IAEA (International Atomic Energy Agency) de 2008, se concluyó que no hay evidencia suficiente para suprimir la irradiación electiva en todos los pacientes, son necesarios estudios que indiquen que subgrupos de pacientes se beneficiarían de ella, se desconoce si el aumento de dosis sobre el tumor primario supone un beneficio sobre la irradiación electiva. En pacientes en los que no se vaya a realizar irradiación ganglionar electiva el volumen tumoral debe definirse mediante PET. Cuando no se dispone de PET probablemente una irradiación ganglionar electiva limitada a hilio ipsilateral y mediastino adyacente sea la mejor opción (208).

Tabla 6. Estudios que comparan RT ganglionar electiva vs RT sobre campo afecto

Autor	pts	Dosis RT	Control locorregional	Supervivencia global(2 años)	Esofagitis	Neumo- nitis
Yuan 2007 (209)	200	IF 68-74 Gy ERT60-64 Gy	51% 36%	39,4% 25,6% ps	nd	nd
Chen 2013 (207)	99	IF 60 Gy ERT 60 Gy	65,9% 70%	53,3% 34,9% p ns	nd	nd
Estudios retrospectivos						
Fernandes 2010 (210)	108	IF 60 Gy ERT48/60 Gy	59,6% 39,2%	43,7% 40,1% p ns	OR 0,31	
Abreviaturas: pts: pacientes; IF: irradiación de campo afecto; ERT: irradiación electiva ganglionar; ps: diferencias estadísticas significativas; p ns: no diferencias estadísticas significativas; nd: no diferencias; OR: odds ratio						

DOSIS DE RADIACIÓN Y FRACCIONAMIENTO:

En los años 70 el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), lleva a cabo el estudio RTOG 73-01 asignando a 375 pacientes a dosis de irradiación de 40 Gy, 50 Gy y 60 Gy en fracciones diarias de lunes a viernes de 2 Gy. El control local fue significativamente mejor con 60 Gy (52% vs 62% vs 73%), aunque la media de supervivencia fue similar 10,6 vs 9,5 vs 10,8 meses respectivamente. Tras este estudio se establece como dosis estándar 60 Gy en 30 fracciones. En los años 90 numerosos estudios retrospectivos remarcaban la importancia de escalar dosis para mejorar los resultados clínicos. En 2005 Kong publica otro estudio de escalada de dosis, que estudia una progresión de dosis de 63-69 Gy, 74-84 Gy y 92-103 Gy. La probabilidad de control local a 5 años, fue del 12%, 35% y 49% y la supervivencia global a 5 años del 4%, 22% y 28% respectivamente. Concluyen que por cada incremento de 1 Gy hay una mejoría a 5 años del control local del 1,25% y una disminución del riesgo de muerte por cáncer de pulmón del 3%(211). No se publicaron datos de toxicidad aguda o crónica. En combinación con QT, varios estudios han evaluado la dosis más apropiada. El estudio fase II 0117 de la RTOG, establece como dosis máxima tolerable en combinación con carboplatino taxol 74 Gy, debido a la toxicidad con dosis más altas incluídas dos muertes por neumonitis(212). Sin embargo el ensayo RTOG 0617 observa un efecto deletéreo con la escalada de dosis hasta 74 Gy. En este estudio 544 pacientes con enfermedad irresecable estadio III fueron aleatorizados a recibir dosis estándar de RT 60 Gy vs 74 Gy en 37 fracciones diarias. La supervivencia global fue de 28,7 meses en pacientes que recibían la dosis estándar de RT comparada con 20,3 meses para los que recibían dosis de 74 Gy. En cuanto al control local, fue del 30,7% con 60 Gy y 38,6% con 74 Gy. Analizando el perfil de toxicidad no hubo diferencias en eventos pulmonares severos entre ambos grupos, la esofagitis severa si fue más frecuente con dosis

altas, 43 de 207 vs 16 de 217. En el estudio multivariante la dosis de prescripción, el grado máximo de esofagitis, el PTV, el V5 del corazón y el V30 fueron factores predictivos de supervivencia global. Tras este estudio se sigue considerando estándar la dosis de 60 Gy(213).

En un reciente meta-análisis se concluye que dosis altas de radioterapia en combinación con quimioterapia suponen peor resultado en supervivencia probablemente por mayor toxicidad. Cuando la radioterapia se administró de forma exclusiva no se encontró un nivel por encima del cual no hubiera beneficio. Es decir, en tumores pequeños en los que la tecnología actual permite la administración de dosis altas con pocos efectos secundarios, la radioterapia ha conseguido revolucionar el tratamiento de estadios iniciales en pacientes medicamente inoperables. No somos capaces aún de controlar la toxicidad que supone la combinación de RT y QT, lo que impide una escalada de dosis de irradiación efectiva en estos casos(214).

Hiperfraccionamiento

También se han estudiado diferentes fraccionamientos en un intento de aumentar el índice terapéutico de la radioterapia, bien con hiperfraccionamiento, aumentando el número de fracciones al día pero con menor dosis por fracción para disminuir la duración total del tratamiento, o con fraccionamiento acelerado, manteniendo la dosis por fracción pero disminuyendo el tiempo global de tratamiento, o con una mezcla de ambos. Lo que se pretende con estos fraccionamientos alterados es mejorar la dosis respuesta en tejidos de respuesta rápida como el tumor, sin aumentar efectos secundarios en los de respuesta lenta como el pulmón sano y la médula espinal. Estas diferencias de respuesta se explican en base al modelo lineal cuadrático. En este modelo, se considera que la relación dosis-respuesta tiene dos componentes, uno lineal, alfa, o daño reparable y otro cuadrático, beta, o daño irreparable. La dosis a la cual la muerte celular por los componentes alfa y beta se iguala es la proporción α/β . Los tejidos

de respuesta lenta tienen una proporción α/β baja, mientras que en los tejidos de respuesta rápida es alta. Esto supone que los tejidos de respuesta lenta tienen mayores efectos secundarios con fracciones más altas y con menor número de fracciones.

El hiperfraccionamiento permite un incremento en la dosis de radioterapia torácica del 20 al 30% y al mismo tiempo preserva los tejidos de respuesta lenta porque la dosis por fracción es pequeña. El objetivo de este esquema es reducir la repoblación celular en tumores con tiempos de duplicación cortos.

El estudio de la RTOG 8311 evalúa en 350 pacientes cinco dosis diferentes con un fraccionamiento de 1,2 Gy 2 veces al día: 60,4, 64,8 69,6, 74,4 y 79,2 Gy. Se objetivó un beneficio en supervivencia en el grupo de 69,6 Gy comparada con dosis más bajas, sin que dosis más altas mejoraran la supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 13 meses y la supervivencia global a 2 años del 29%(215). Posteriormente el estudio de la RTOG 8808 y ECOG compara tres esquemas, fraccionamiento estándar 60 Gy a 2 Gy/sesión el mismo esquema con quimioterapia de inducción e hiperfraccionamiento 69,6 en sesiones diarias de 1,2 Gy. La mediana de supervivencia para pacientes del brazo estándar sin QT fue de 11,4 meses, comparado con 13,2 meses en pacientes con QT de inducción y 12 con hiperfraccionamiento. La supervivencia a dos y tres años fue del 21-11% en el brazo RT convencional exclusiva, de 32-17% con quimioterapia de inducción y 24-14% para hiperfraccionamiento, diferencias que son estadísticamente significativas para el brazo con quimioterapia de inducción frente a convencional exclusiva o hiperfraccionamiento. No hubo diferencias en toxicidad aguda o crónica(216).

Otros estudios de la RTOG han estudiado la combinación de hiperfraccionamiento y quimioterapia como el 9204 que compara quimioterapia de inducción con cisplatino y vinblastina seguido por

radioterapia 63 Gy en 34 fracciones con cisplatino concomitante, con cisplatino etopósido y radioterapia hiperfraccionada dos veces al día 69,6 Gy/58 fracciones. Con este segundo esquema se consiguió una reducción del tiempo hasta la progresión en el campo de irradiación, un 32% a un año en el brazo convencional vs 20% en el brazo de hiperfraccionamiento. No hubo otras diferencias estadísticamente significativas(217). El segundo estudio que compara hiperfraccionamiento con QT es el 9410. Este es un estudio de tres brazos, al brazo A se le asignó tratamiento de inducción con cisplatino y vimblastina seguidos de RT, 63 Gy en 1 fracción diaria comenzando el día 50 después del inicio de QT. El brazo B cisplatino y vinorelbina de forma concomitante a RT 63 Gy en fracciones diarias, y el brazo C cisplatino etopósido con radioterapia hiperfraccionada 69,6 Gy en dos fracciones diarias de 1,2 Gy. La supervivencia a 5 años fue del 10% en el brazo A, 16% en el brazo B y 13% en el brazo C, $p:0,046$. De esta forma el fraccionamiento convencional en combinación con quimioterapia se convirtió en el tratamiento estándar en NSCLC inoperable en pacientes con buen performance status(185).

El esquema tipo CHART, 54 Gy en 3 fracciones diarias de 1,5 Gy 12 días consecutivos demostró una mejoría en la supervivencia global 29 vs 20%, con un mayor porcentaje de esofagitis, en comparación con el esquema convencional de 60 Gy en 30 fracciones diarias(218). Se ha publicado recientemente un estudio de escalada de dosis tipo CHART en tres grupos en los que se eleva la dosis de 54 Gy en 36 fracciones en 12 días a 57,6 Gy, 1 día más, administrando ese día dos sesiones de 1,8 Gy, 61,2 Gy aumentando en 2 días el tratamiento y 64,8 Gy con 3 días más. No se observaron dosis limitantes por toxicidad, y se considera que es posible utilizar dosis de 64,8 Gy en 24 fracciones durante 17 días, aunque el número de pacientes fue pequeño(219).

Una modificación de este esquema se ensayó en el estudio fase III CHARTWELL ARO 97-1, en el que 406 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento radioterápico convencional, 66 Gy en 33 fracciones vs radioterapia acelerada hiperfraccionada 60 Gy en 40 fracciones, 3 veces al día durante 2,5 semanas excluyendo los fines de semana. No hubo diferencias en supervivencia global 11 vs 7% a 5 años, HR 0,92(220).

Otros esquemas como HART, 57,6 Gy en 1,5 Gy tres veces al día descansando los fines de semana, o esquemas con split course 30 Gy en 20 fracciones descansando dos semanas, no han mostrado diferencias en supervivencia global vs tratamiento convencional 64 Gy en fracciones de 2 Gy, mediana de 20 vs 15 meses. Se cerró antes de tiempo por pobre reclutamiento, los pacientes recibían quimioterapia de inducción(221).

Por último el NCCTG (North Central Cancer Treatment Group), compara RT convencional 60 Gy vs 30 Gy en 20 fracciones durante dos semanas repitiéndolo tras dos semanas de descanso, no hubo diferencias en supervivencia global(222).

La información más extensa sobre los distintos fraccionamientos, la aporta un meta-análisis que incorpora datos individuales de 2000 pacientes de 8 ensayos clínicos. La modificación del fraccionamiento produjo un pequeño pero estadísticamente significativo, beneficio en supervivencia global a 5 años, 10,8% vs 8,3% a 5 años con un HR del 0,88. No hubo diferencias entre los distintos estadios. Con fraccionamiento acelerado hubo un incremento severo de toxicidad a nivel de esófago 19 vs 9%.

Debido a la dificultad logística de administrar dos fracciones en el mismo día, el aumento de toxicidad y el beneficio escaso, se mantiene como estándar el fraccionamiento de 2 Gy/día.

Hipofraccionamiento

El hipofraccionamiento consiste en disminuir el número de fracciones y aumentar la dosis por fracción. Hasta recientemente no se consideraba el hipofraccionamiento como una opción en tratamientos radicales, por el riesgo de efectos adversos severos en el pulmón y otros órganos de riesgo, sin embargo en los últimos años, se ha estudiado esta posibilidad. Las dosis más utilizadas han sido 50 Gy en 20 fracciones de 2,5 Gy seguidas de boost a 3 Gy sesión, hasta 65-68 Gy asociado a quimioterapia de consolidación, ó 55 Gy en 20 fracciones tras quimioterapia de inducción. La supervivencia con estos esquemas está entre 46-70% a dos años(223-226). Otros esquemas de hipofraccionamiento como 69 Gy a 3 Gy/día 5 días a la semana, en combinación con platino suponen una toxicidad excesiva a nivel del esófago, con 83,3% de esofagitis grado 3 y del pulmón, con 28,6% de neumonitis grado 3(227).

En la práctica clínica estos esquemas siguen considerándose subóptimos y se utilizan de forma exclusiva o tras quimioterapia, en pacientes con pobre performace status para reducir el tiempo de irradiación.

OTRAS ESTRATEGIAS:

INDUCCIÓN CON QUIMIOTERAPIA SEGUIDA DE RQT

Esta opción se utiliza en la práctica cuando la extensión tumoral no puede ser englobada dentro de los campos de irradiación. Sin embargo no está indicado su uso como rutina clínica dado que no aporta mejores resultados y hay mayor toxicidad con la fase de inducción, como demuestra un ensayo fase III realizado por el CALGB, en el que los pacientes recibían dos ciclos de QT tipo carboplatino paclitaxel seguido de RQT o la misma RQT exclusiva en pacientes con estadio III irresecable. La supervivencia a 2 años fue la misma en los dos brazos no encontrándose mayor toxicidad por radioterapia en el brazo de inducción con QT(228). Estudios fase II más

recientes, con pemetrexed cisplatino seguido por RQT con la misma quimioterapia, han mostrado un perfil de toxicidad manejable con mediana de supervivencia de 10,6 meses, resultados que aunque no son concluyentes para incorporar esta estrategia en la práctica clínica, si animan a continuar investigándola en nuevos estudios aleatorizados(189).

Un estudio fase II que compara QT de inducción seguida de RQT con QTRT y QT de mantenimiento posterior, encuentra respuestas locales similares entre las dos estrategias con una tendencia a mejorar la supervivencia global a largo plazo con la QT de mantenimiento (30% vs 21% a 4 años). En este estudio, ningún brazo era de RQT exclusiva(229).

CONSOLIDACION QT DESPUES DE RQT

Tampoco se ha demostrado mejoría en supervivencia con esta estrategia. Dos estudios aleatorizados uno realizado por el Hoosier Oncology Group que emplea docetaxel como consolidación y otro realizado en Korea y China con tres ciclos más de docetaxel cisplatino tras RQT, no muestran diferencias ni en supervivencia global ni en supervivencia libre de progresión(230,231). Tampoco la consolidación con vinorelbina oral ha demostrado mejoría ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global(232). En un análisis sistemático de la literatura tampoco se encuentra disminución de riesgo de muerte con quimioterapia de consolidación(233)

TERAPIAS DIRIGIDAS

Se están realizando ensayos clínicos en pacientes que presentan mutación EGFR o ALK con agentes como gefitinif o crizotinib, pero aún no disponemos de resultados. El pacientes sin seleccionar por mutaciones, el empleo de gefitinif tras QT mostró peor supervivencia por mayor riesgo de progresión tumoral(167).

El uso concurrente RT y cetuximab fue estudiado en el ensayo de la RTOG 0617, en el que los pacientes fueron aleatorizados a carboplatino paclitaxel

con o sin cetuximab y RT concomitante 60 Gy en 30 fracciones. No hubo mejoría en supervivencia al añadir cetuximab 23,1 vs 23,5(234).

IRRADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA:

La recaída a nivel cerebral especialmente en pacientes jóvenes con adenocarcinoma tratados con radioquimioterapia es frecuente, pero no se ha conseguido demostrar que la irradiación craneal profiláctica mejore la supervivencia en estos pacientes. En un ensayo de la RTOG fase III, demostró disminución del porcentaje de metástasis cerebrales sin mejoría de la supervivencia global o libre de enfermedad, el ensayo se cerró prematuramente por pobre reclutamiento(235).

RESUMEN TRATAMIENTO ESTADIOS III (GUIAS ACR)

- En pacientes en estadio III N2-3 y buen performance status se debe intentar tratamiento curativo multimodal.
- La combinación de quimioterapia basada en platino y radioterapia concomitante con dosis de 60-66 Gy se prefiere sobre tratamiento secuencial o radioterapia exclusiva.
- No está indicada la realización de radioterapia holocraneal profiláctica aunque se consiga una respuesta completa.
- En pacientes con enfermedad microscópica a nivel de mediastino o una única estación afecta con tumor resecable se debe considerar el tratamiento de inducción QT o QTRT y cirugía, sobre cirugía sola.
- En pacientes diagnosticados N2 o N3 tras la cirugía se debe administrar tratamiento adyuvante, QT basada en platino, seguida de RT 50 Gy sobre muñón bronquial, áreas ganglionares afectas y electivas según la localización del tumor primario. Si se trata de una resección incompleta R2, se debe valorar tratamiento postoperatorio con concomitante RQT concomitantes.

TOXICIDAD DE LA IRRADIACIÓN

La irradiación puede ocasionar toxicidad sobre los tejidos sanos adyacentes al tumor irradiado. Nos vamos a limitar en esta tesis a evaluar la toxicidad de la radioterapia producida a nivel pulmonar y esofágica.

TOXICIDAD PULMONAR RADIOINDUCIDA:

La irradiación puede producir daños agudos y crónicos sobre el pulmón. El daño pulmonar se desarrolla en dos fases, una en los primeros 6 meses de tratamiento denominada neumonitis, y el que ocurre posteriormente o toxicidad crónica que se manifiesta como fibrosis radioinducida.

El pulmón es uno de los órganos más sensibles a la radiación. La mayor unidad radiosensible del pulmón es el complejo alveolo-capilar. El epitelio alveolar está constituido por los neumocitos tipo 1 y tipo 2, el tipo 1 cubre el 90% de la superficie alveolar. La radiación ionizante produce una liberación de energía suficiente para romper los enlaces químicos y generar radicales libres altamente reactivos. Moléculas celulares como proteínas, lípidos y DNA se pueden afectar directamente por la radiación o indirectamente por la interacción de la radiación ionizante con el agua.

La radioterapia provoca la liberación de varias citoquinas en los días y semanas después de la irradiación. La primera ola de citoquinas aparece en las primeras dos semanas. Una segunda ola, en la tercera y cuarta semana, se asocia con incremento en el daño oxidativo del DNA aumento de los niveles de ROS/RNS, hipoxia y disminución de la perfusión pulmonar así como aumento de la expresión del factor transformante de crecimiento beta 1 (TGF-beta). Esta citoquina puede inducir depósitos de fibroblastos y colágeno, así como del paso de fibroblastos a miofibroblastos que dan lugar a la fibrosis. Los niveles de TGF-beta al final del curso de radioterapia se ha comportado en algunos estudios como un factor predictivo del riesgo de neumonitis, aunque otros estudios no lo han confirmado(236,237). Las citoquinas proinflamatorias como el factor de

necrosis tumoral alfa y la interleukina 1-alfa, están sobre expresadas inmediatamente después de la irradiación. La concentración de IL-6 aumenta después de la radiación se asocian con un mayor riesgo de desarrollar daño pulmonar. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas, PDGF, y el factor de crecimiento básico de los fibroblastos, bFGF, que son potentes mitógenos están sobre expresados en modelos animales de daño pulmonar tras irradiación previo al desarrollo de fibrosis clínicamente reconocible. Se ha reducido el daño pulmonar inducido por radiación y la apoptosis en ratones con la administración de bFGF, este factor también es capaz de inhibir la apoptosis inducida por radiación en la vía de activación de las células endoteliales de la proteína quinasa C(238). El interferón gamma reduce el número de neutrófilos y la concentración de proteínas en el lavado bronquiolo alveolar, tiene el potencial de reducir el daño pulmonar inducido por la irradiación por la inhibición de la acumulación de neutrófilos, y la síntesis de colágeno. CD40 se muestra en las células presentadoras de antígenos de linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. Estas células son activadas por las células portadoras del ligando CD40 como linfocitos T, mastocitos y eosinófilos. El papel de la inflamación en la patogénesis del daño pulmonar inducido por la radiación es apoyado por la observación de que los ligandos anti CD-40 reducen significativamente el flujo de células inflamatorias, depósitos de colágeno y el espesor de los septos en un modelo murino de daño pulmonar a la irradiación.

La sobreexpresión de un transgen para la manganeso superóxido dismutasa, protege contra la respuesta fibrótica tardía en un modelo murino de neumonitis r dica y confirma el papel de los radicales de oxígeno en la patogénesis de la fibrosis producida por la irradiación(239). Igualmente, estudios preclínicos de terapia génica combinada con radioterapia indican que la sobreexpresión de superoxido dismutasa protege del daño pulmonar producido por la irradiación(240). Estudios

animales sugieren que la susceptibilidad genética tiene un papel importante en el daño tisular por la irradiación. En un estudio en el que 137 pacientes reciben tratamiento radioterápico torácico por cáncer no microcítico de pulmón, la presencia de polimorfismo en un único nucleótido en el gen de la metil tetrahidrofolato reductasa se asoció con un aumento del riesgo de neumonitis por irradiación. En estudios separados de pacientes con cáncer de pulmón, los polimorfismos de la ataxia telangiectasia se asociaron a un mayor riesgo de neumonitis(241,242).

Un daño pulmonar menos común y más impredecible es la afectación de áreas pulmonares fuera del campo de irradiación. Se ha descrito una alveolitis linfocitaria CD4+ y aumento de la captación de galio en pulmón radiado y no irradiado compatible con una reacción de hipersensibilidad semejante a neumonitis. El desarrollo precoz de este tipo de hipersensibilidad en ambos pulmones aparece en etapas precoces de la radiación unilateral pero no predice la progresión a neumonitis clínicamente significativa(243).

Los factores técnicos que pueden influir en el desarrollo de neumonitis son:

- El método de irradiación:

El impacto de las nuevas técnicas de irradiación casi nunca se recoge en comparación con las técnicas antiguas. Sin embargo varios estudios retrospectivos y un reciente meta-análisis ven una disminución en la dosis media del pulmón, el volumen de pulmón que recibe 20 Gy(V20), y una disminución del riesgo de neumonitis cuando se emplean técnicas de intensidad modulada sobre la tridimensional convencional en el caso del cáncer de pulmón(244), aunque esto supone un aumento del riesgo de esofagitis. La evidencia que apoya la utilización de IMRT en el tratamiento del cáncer de pulmón, deriva de una serie de casos comparativa publicada por Yom en 2007 en la que se refleja una

disminución de la neumonitis grado 3 que pasó del 32% con 3D al 8% con IMRT, en este estudio la mediana del volumen de pulmón que recibe 5 Gy(V5), era del 70%, para pacientes con V5<70% la incidencia de neumonitis fue del 2% mientras que cuando era mayor del 70% era del 21%(245), de forma que esta institución establece como restricciones cuando se realiza IMRT un V5<65%, V20<40%, y dosis media de 20-22 Gy(246), con los que se limita la mortalidad por neumonitis al 1%. Otros estudios describen un aumento de muertes por neumonitis en la primera fase de implantación de esta técnica, aunque la mortalidad también se asociaba a la edad y otras comorbilidades asociadas y que a pesar de utilizar limitaciones de dosis como dosis media < 20 Gy no consiguieron disminuir la incidencia de neumonitis grado 3, aunque si la mortalidad(247).

- El volumen de pulmón irradiado:

El riesgo de daño inducido por la irradiación está directamente relacionado con el volumen de irradiación de pulmón. En mujeres con carcinoma de mama el riesgo de inflamación pulmonar después de irradiación torácica es de un 5%. Este riesgo es mayor cuando se aumenta el volumen de pulmón por irradiación de las cadenas ganglionares. En estudios clásicos el volumen de pulmón que recibe 20 Gy, V20, es el único factor predictivo de neumonitis, de forma que con un V20<22% no se observaron neumonitis, con V20 entre 22-31% hubo un 8% de neumonitis grado 2 y para un V20 >35% hubo un varios casos de muerte por neumonitis(248). Tras este estudio la RTOG y el SWOG limitan la dosis de irradiación al pulmón a 20 Gy en menos de un 30 -35% del volumen pulmonar. En el análisis cuantitativo de efectos en tejidos normales en la clínica, QUANTEC, limitan la dosis en pulmón a una dosis media de 20-23 Gy y V20< 30-35%. Aunque estas dosis siguen siendo las más utilizadas a la hora de limitar la dosis en pulmón en los últimos años se ha considerado también importante el volumen

de pulmón que recibe dosis bajas, así un estudio considera que V5 >42% aumenta el riesgo de neumonitis que pasa del 3% cuando es menor del 42% al 38% cuando es mayor(249). Otros autores han concluido que la complejidad de la distribución de dosis en 3D se simplifica demasiado en un histograma 2D y que se deben poner umbrales que controlen las dosis bajas y altas que reciben los pulmones(250). Un resumen de los factores dosimétricos de riesgo estudiados en la literatura se puede ver en la tabla7.

- El factor dosis-tiempo

En una revisión sistemática antigua, la administración de radioterapia en dos sesiones diarias parece reducir el riesgo de daño pulmonar comparado con la administración de la misma dosis total por día administrada de una sola vez(251), aunque esto no se ha confirmado en otro estudio más reciente(252). En un meta-análisis dosis por fracción mayores de 2 Gy, se asociaron con una mayor mortalidad por neumonitis (253), y encuentran un incremento del riesgo de neumonitis de 1,03 por cada incremento del 1% del volumen de pulmón que recibe 20 Gy, siendo la incidencia global de neumonitis sintomática del 29,8% y de mortalidad por neumontis de 1,9%, en el global de los estudios analizados.

- Tratamiento quimioterápico:

Muchos de los quimioterápicos utilizados en el carcinoma de pulmón se comportan como agentes radiosensibilizantes como doxorubicina, taxanos, gemcitabina, o bevacizumab.

En un meta-análisis(254), encuentran que hay mayor riesgo de neumonitis en los pacientes que reciben quimioterapia tipo carboplatino paclitaxel y mayor riesgo cuando la administración es secuencial que cuando es concomitante, a diferencia de lo que indicaban estudios previos(255), aunque consideran que puede haber

factores de confusión no bien detectados, porque los pacientes que reciben este esquema suelen ser de mayor edad y con mayor comorbilidad que los que reciben quimioterapia de forma concomitante. La gencitabina es un potente radiosensibilizante y cuando se administra de forma concomitante con RT requiere ajustes en la dosis(256). Los efectos del pemetrexed no son bien conocidos pero podría tener tanto efectos de radiosensibilización como de rellamada.

Tabla 7.: Factores dosimétricos relacionados con la neumonitis

Autor	Grado	DMP		V5		V10		V20		V25		V30	
		Dosis(Gy)	NR (%)	Dosis (Gy)	NR (%)	Dosis (Gy)	NR (%)	Dosis (Gy)	NR (%)	Dosis (Gy)	NR (%)	Dosis (Gy)	NR (%)
Hernando 2001(257)	Cualquier grado**	<10	10	-	-	-	-	-	-	-	-	≤18	6
		10-20	16	-	-	-	-	-	-	-	-	>18	24
		21-30	27	-	-	-	-	-	-	-	-		
		>30	44	-	-	-	-	-	-	-	-		
Kwa 1998(258)	G≥2††	0-8	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		8-16	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		16-24	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		24-36	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kim 2005(259)	Grado≥3*	<10	0	-	-	-	-	<32	0	-	-	<25	0
		10-14.9	10	-	-	-	-	32-41	8	-	-	25-34	11
		≥15	45	-	-	-	-	≥42	40	-	-	≥35	39
Graham(248) 1999	Grado≥2*	<10	0	-	-	-	-	<22	0	-	-	-	-
		11-20	9	-	-	-	-	22-31	7	-	-	-	-
		21-30	24	-	-	-	-	31-40	13	-	-	-	-
		>30	25	-	-	-	-	>40	36	-	-	-	-
Tsujino 2003(260)	Grado≥2**	-	-	-	-	-	-	≤20	8.7	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	21-25	18.3	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	26-30	51	-	-	-	-

		-	-	-	-	-	-	≥31	85	-	-	-	-
Claude 2004(250)	Cualquier grado&	-	-	-	-	>33	24	>18	56%	-	-	>13	56%
Wang 2006(249)	Grado ≥3§	≤16.5	13	≤42	3	≤33	5	≤28	4	≤27	3	≤22	10
		>16.5	36	>42	38	>33	37	>28	37	>27	38	>22	36
Shy 2010(261)	Grado ≥3§	≤14.1	2.8	≤69	7.1	≤50	5.7	≤25	2.9	≤17	2.9	≤12.5	5.6
		>14.1	40.9	>69	25	>50	29.2	>25	25	>17	25	>12.5	30.4
Leprieur 2013(262)	Cualquier Grado	16	0	57.7	0	V13<3 9	0	29	0	24.8	0	-	-
Barringer 2010(263)	Grado* 0-1	<18	22	-			<35	4,8					
	Grado* 2-5	>18	19				>35	17					
Dang 2012(264)	Grado* ≥2	19,4	64.4										
	Grado* ≥3	21,6	13.5										
Khalil 2015(247)	Grado 5**			>70	17%								

Abreviaturas: NR: neumonitis por radiación; DMP: dosis media en pulmones; no datos:-; *Escala de la RTOG; **Escala CTC v2;

††Escala del SWOG, & Escala LENT SOMA; § CTCversion 3.0.

Factores clínicos:

La edad mayor de 65 años, un pobre performance status y la presencia de comorbilidades se asocian con un mayor riesgo de neumonitis(253,254). Una función pulmonar alterada con un mal FEV1 y pobre difusión de anhídrido carbónico CO, se han asociado también con mayor riesgo de neumonitis aunque no en todos los estudios, otras teorías dicen que la pobre oxigenación protegería a estos pacientes del daño inducido por la irradiación. Igualmente la historia de tabaquismo se ha mostrado en algunos estudios como un factor de protección del daño producido por la irradiación(254).

Factores relacionados con el tumor:

Los tumores del lóbulo medio e inferior se asocian con un mayor riesgo de neumonitis sintomática. Las razones de este incremento del riesgo pueden ser que estos tumores se desplazan más con los movimientos respiratorios, exponiendo de mayor volumen de tejido sano. Por otra parte la perfusión y la ventilación aumentan del ápex a la base de los pulmones. Esto podría suponer un aumento en la producción de radicales libres con la irradiación. Por otro lado en la posición de supino el intercambio de gases es menor y disminuye aún más cuando hay un daño pulmonar, de forma que se podrían producir áreas focales de hipoxia en las que se aumentaría la producción de factores angiogénicos y fibrogénicos.

Otras técnicas como la espectroscopia de helio hiperpolarizado y el SPECT podrían ser útiles en el diagnóstico precoz de la neumonitis y están siendo estudiadas.

SÍNTOMAS CLÍNICOS:

Los síntomas producidos por la neumonitis generalmente se desarrollan de 4 a 12 semanas después de la radioterapia mientras que los producidos por la fibrosis ocurren 6 meses después de la irradiación. Los síntomas más frecuentes son:

- Tos no productiva como consecuencia del daño en la mucosa bronquial o por la fibrosis.
- Disnea progresiva.
- Fiebre o más frecuente febrícula.
- Dolor torácico, pleurítico o subesternal.
- Mal estar general y pérdida de peso.

A la exploración física destaca una auscultación pulmonar con frecuencia normal o con crepitantes y en alguna ocasión soplo pleural. Un 10% de los pacientes puede tener derrame pleural que en general no es sintomático y no progresa en las exploraciones subsiguientes a diferencia del derrame pleural por progresión de la enfermedad. Cuando la neumonitis progresa aparece taquipnea, cianosis o signos de hipertensión pulmonar que pueden desembocar en la muerte del paciente.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de la neumonitis se basa en la correlación entre el comienzo de los síntomas y el fin de la radiación, entre la zona de pulmón afectada y la tratada con radioterapia, así como la exclusión de otras causas como infección, tromboembolismo, reagudización de EPOC, reactivación de tuberculosis, pericarditis etc.

En la analítica se puede ver un discreto aumento de leucocitos y de reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación, proteína C reactiva y LDH, pero estos hallazgos no son específicos. La KL-6 es una proteína mucinosa de alto peso molecular expresada en los neumocitos tipo 2 y esta elevada en el suero y en el lavado bronquiolo alveolar en casos de daño pulmonar, pero no se utiliza habitualmente en la clínica.

Diagnóstico por imagen de neumonitis:

- La radiografía de tórax puede ser normal en pacientes sintomáticos en la fase subaguda o puede mostrar cambios evolutivos según va progresando. Inicialmente puede haber un desflecamiento perivascular

seguido de hiperdensidades parcheadas, posteriormente puede haber pérdida de volumen.

Con los campos de irradiación utilizados antiguamente podían apreciarse líneas que dibujaban los campos de irradiación pero la utilización de múltiples campos las áreas focales de opacidad no tienen límites bien definidos.

- LA TC con contraste realizada en la fase precoz de la neumonitis, primeros de 1-6 meses, muestra opacidades en vidrio deslustrado, consolidación, fibrosis, atelectasia, pérdida de volumen pulmonar o engrosamiento pleural. También se puede desarrollar un derrame pleural asociado con atelectasia. Aunque las opacidades de la neumonitis por radiación se pueden resolver gradualmente en 6 meses sin secuelas radiológicas cuando el daño es limitado, en casos más severos pueden progresar a fibrosis. En la fase tardía de 6 a 12 meses después de completar el tratamiento aparecen como áreas bien definidas de pérdida de volumen con cicatrices lineales o consolidaciones, distorsión del parénquima y bronquiectasias por tracción. La fibrosis post RT se puede estabilizar o continuar evolucionando en los siguientes 24 meses. Debido a que en la radioterapia 3D y SBRT se utilizan múltiples campos las alteraciones pulmonares en la TC pueden diferir en las características morfológicas, localización extensión y distribución con respecto a las que se veían con las técnicas antiguas.
- FDG-PET: se observa aumento de captación del trazador cuando hay neumonitis. Este aumento de captación aparece a las 8-12 semanas del fin de la irradiación. La distribución lineal en TC y PET puede diferenciar la neumonitis de la infección o del tumor residual. En un estudio se encontró que el SUV 95 previo a la irradiación se correlaciona con un mayor riesgo de neumonitis, de forma que la PET

pre tratamiento puede identificar pacientes con mayor riesgo de neumonitis y permitir tomar medidas preventivas(265).

- Broncoscopia: puede ayudar a diferenciar neumonitis de otras patologías como infección, hipersensibilidad a quimioterapia o progresión tumoral, mediante el análisis del lavado bronquiolo alveolar o una biopsia. Los hallazgos del lavado alveolar en una neumonitis no son específicos, mostrando generalmente un aumento de linfocitos tanto en el pulmón irradiado como en el contralateral. Igualmente pueden estar aumentados los neutrófilos, eosinófilos y macrófagos.

Clasificación de la neumonitis según severidad:

Clinica:

Son varias las escalas de gravedad clínica utilizadas para la neumonitis. Las más utilizadas son las de la RTOG (Tabla 8) y la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Tabla 9), en esta tesis se utilizará la clasificación CTCAE v 4.

Tabla 8. Clasificación de la RTOG de neumonitis(266)

1	Tos que no requiere medicación
2	Tos que requiere tratamiento antitusivo o disnea pero no de reposo
3	Tos severa que no se controla con medicación. Disnea de reposo
4	Necesidad de oxígeno continuo o ventilación asistida
5	Muerte por neumonitis

CTC:

Tabla 9. Grados de neumonitis escala common toxicity criteria v 4

Grado 1	Asintomática, diagnóstico por observaciones clínicas o diagnóstica. No se requiere tratamiento
Grado 2	Neumonitis sintomática: están indicadas intervenciones médicas, limita las actividades instrumentales de la vida diaria.
Grado 3	Síntomas severos que limitan las actividades básicas de la vida diaria, se requiere oxigenoterapia
Grado 4	Compromiso respiratorio que amenaza la vida, requiere intervención urgente como traqueotomía o intubación
Grado 5	Muerte por neumonitis

Radiológica:

Kouloulis propone una clasificación radiológica de la gravedad de la neumonitis con factor clínico pronóstico en lo que se refiere a disminución de FEV1(267):

- 0 sin hallazgos
- 1 Opacidades en vidrio deslustrados sin falta de nitidez de los vasos pulmonares subyacentes.
- 2 Variación desde opacidad en vidrio deslustrado fuera del campo de irradiación a consolidación.
- 3 Claros focos de consolidación con o sin fibrosis
- 4 Consolidación densa, atelectasias cicatriciales, bronquiectasias por tracción, pérdida de volumen pulmonar significativo y con mayor espesor

TRATAMIENTO:

Aunque no hay evidencia basada en estudios controlados, la mayoría de expertos aconsejan tratamiento corticoideo en neumonitis sintomática aguda. Los pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos pueden

experimentar una resolución espontánea y no se deben iniciar tratamientos a menos que la función pulmonar empeore más de un 10%. Se debe realizar un seguimiento de los pacientes cada 2-4 semanas hasta que desaparezcan los síntomas y mejore la función pulmonar.

En general se aconsejan dosis de 1 mg de prednisona por Kg de peso durante dos semanas y posteriormente iniciar un descenso de esta pauta aunque los síntomas pueden volver a aparecer al disminuir la dosis. Los corticoides reducen la inflamación por inhibición del factor de necrosis tumoral que activa el óxido nítrico que causa el daño endotelial. Cuando el tratamiento a dosis de más de 20 mg/día supera el mes se aconseja profilaxis para *Pneumocystis*.

Se han empleado otros agentes inmunosupresores como azathioprina y ciclosporina pero la evidencia se basa en casos individuales publicados de pacientes con progresión de la neumonitis a pesar de tratamiento corticoideo(268).

Se han utilizado otros agentes con intención preventiva:

- Pentoxifilina: es una xantina que inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el flujo microvascular. Tiene también propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, probablemente porque inhiben el factor de necrosis tumoral y la interleuquina 1. En un estudio se ha visto un pequeño beneficio en la prevención del daño pulmonar causado por RT con pentoxifilina a dosis de 400 mg/8h durante la irradiación. Los pacientes tratados con pentoxifilina tuvieron una menor toxicidad grado 2 y 3 que con placebo (20 vs 50%)(269).
- Amifostina: es un agente citoprotector que protege los tejidos normales de la irradiación. Es una prodroga que es desfosforilada por la fosfatasa alcalina produciendo un metabolito tiol libre que es farmacológicamente activo y neutraliza los radicales libre producidos por la irradiación. Algunos estudios indicaron que la amifostina podía disminuir el daño

pulmonar producido por la irradiación sin afectar a los resultados terapéuticos pero estos resultados no se confirmaron en estudios posteriores y su uso no está actualmente recomendado en las guías clínicas(270,271)

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): Estos fármacos se han mostrado efectivos en la disminución de la fibrosis inducida por la radiación en ratones(272). En estudios retrospectivos los pacientes tratados con radioterapia por cáncer de pulmón que tomaban IECA tuvieron menor daño pulmonar inducido por la irradiación, esto no se ha podido demostrar en el estudio 0123 de la RTOG aunque el estudio se cerró precozmente por lento reclutamiento. En este estudio la incidencia de toxicidad pulmonar grado 2 o mayor fue del 23% en el brazo sin captopril y del 14% en el brazo con captopril, diferencias no significativas(273), aunque la administración de captopril no supuso ningún efecto secundario.

TOXICIDAD ESOFÁGICA RADIOINDUCIDA:

La esofagitis aguda es una complicación común en el tratamiento del cáncer de pulmón con radioterapia. Cuando el grado de esofagitis es severo, puede obligar a interrumpir el tratamiento radioterápico, o comprometer el estado nutricional de los pacientes, con el consiguiente empeoramiento de resultados terapéuticos. Las secuelas tardías de la irradiación sobre el esófago pueden incluir estenosis o ulceración. Estas complicaciones afectan de forma significativa la calidad de vida. Por ello es importante prevenir en la medida de lo posible la aparición de esofagitis grave y realizar un tratamiento correcto cuando aparece.

Patogénesis y factores de riesgo

La mucosa esofágica está en continuo cambio y renovación. La esofagitis aguda es debida inicialmente a los daños producidos en la membrana basal del epitelio. Esto hace que la mucosa se vuelva más fina y que se produzca

una denudación celular. Los efectos tardíos de la radioterapia se piensa que son debidos a inflamación y aparición de fibrosis en la musculatura esofágica.

Clasificación de la esofagitis:

De nuevo las clasificaciones más utilizadas son las de la RTOG (tabla 10) y la clasificación del National Cancer Institute CTCAE v4 (tabla 11)

Tabla 10. Escala de la RTOG de esofagitis

Grado 1	Disfagia leve u odinofagia que puede requerir analgésicos no opiáceos y modificación de la dieta.
Grado 2	Disfagia u odinofagia moderada que puede requerir analgésicos narcóticos y dieta por túrmix o líquida.
Grado 3	Disfagia u odinofagia severa que causa deshidratación o pérdida de más de 15% de peso respecto al basal previo al tratamiento.
Grado 4	Obstrucción completa, perforación o fístula.

Tabla 11. Escala CTCAE v4

Grado 1	Asintomático, diagnosticado por observaciones clínicas. No esta indicada ninguna intervención.
Grado 2	Síntomas que requieren cambios en la dieta. Están indicados suplementos orales.
Grado 3	Alteración severa de la deglución que requiere nutrición enteral por sonda o nutrición parenteral total u hospitalización.
Grado 4	Síntomas que amenazan la vida o requieren intervención quirúrgica.
Grado 5	Muerte.

Factores predisponentes de esofagitis:

Factores biológicos:

Factores biológicos como variaciones genéticas juegan un papel importante en el daño inducido por la irradiación en tejidos normales. El

factor de crecimiento transformante beta-1, TGF- β 1, se eleva de forma drástica después de la irradiación, distintos estudios han encontrado una relación entre variantes del TGF- β 1 y las complicaciones en tejidos sanos después de la irradiación (274,275).

Factores dosimétricos

La aparición de esofagitis grado 3 o mayor, era infrecuente cuando se administraba radioterapia con dosis y fraccionamiento convencional y de forma exclusiva sin quimioterapia. La intensificación de los tratamientos como la concurrencia de quimio y radioterapia o el hiperfraccionamiento, que es actualmente el tratamiento estándar en carcinoma microcítico, han aumentado la frecuencia y la gravedad de la esofagitis.

Existe una fuerte relación entre la esofagitis y la dosis por fracción. Esta fuerte correlación de la esofagitis con hiperfraccionamiento y QT concomitante se vio en un estudio en pacientes con ca. de pulmón que habían participado en ensayos de la RTOG y tratados con fraccionamiento convencional o hiperfraccionamiento y quimioterapia basada en platino concomitante. En el estudio se analizaban 528 pacientes, la incidencia de esofagitis grado 1 fue del 20%, grado 2 del 41%, grado 3 del 31%, y grado 4 del 2%. Globalmente el 95% de los pacientes experimentaron algún grado de esofagitis aguda, la mayoría dentro del segundo y tercer mes del inicio de la radioterapia. La incidencia de esofagitis grado 3 o mayor fue más alta en pacientes que recibían radioterapia hiperfraccionada 70% vs 22%, sin que se viera esta relación con la esofagitis grado 1 o 2. En el análisis multivariante, la radioterapia hiperfraccionada seguía siendo un factor significativo junto con la raza, los pacientes de raza distinta a la blanca, tenían un riesgo menor de desarrollar esofagitis OR 0,45(276). Igualmente en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón, se ha visto mayor esofagitis con hiperfraccionamiento que cuando se utiliza el fraccionamiento convencional, esofagitis grado 2 o mayor 27 vs 11% en el estudio de Turrisi(112) y 25 vs 12% en el meta análisis de Mauguen(190),

sin embargo otros estudios no han confirmado este aumento de toxicidad esofágica por hiperfraccionamiento(288).

Tabla 12. Relación entre factores dosimétricos y riesgo de esofagitis

Autor	Escala RTOG	Fáctor dosimétrico
Singh 2003(277)	≥Grado3	Dosis _{max} < 58% riesgo 0% Med > 34 Gy riesgo 100%
Ahn 2005 (278)	≥Grado3	Dosis _{max} <40 Gy riesgo 0% Dosis _{max} <40-50 Gy riesgo 15% Dosis _{max} 50-70 Gy riesgo 17-28%
Kim 2005(279)	≥Grado2	V60 Gy ≤ 30 Gy y no CRQT riesgo 0% V60 Gy > 30 Gy y no CRQT riesgo 14% V60 Gy ≤ 30 Gy y CRQT riesgo 11% V60 > 30 Gy y CRQT riesgo 33%
Wei 2006(280)	≥Grado 3	V20 Gy < 45% y DM < 28 Gy riesgo >15%
Takeda 2006(281)	≥Grado 1	V35 Gy ≤ 15% riesgo 42,9% V35 Gy 15-30% riesgo 66,6% V35 Gy>30% riesgo 86,2%
Rodriguez 2009	≥Grado 1	V50 Gy < 30% riesgo 47,3% V50 Gy ≥30% riesgo 73,3%
Watkins 2009(282)	≥Grado 3	V15 Gy < 60% riesgo 15% V15 ≥ 60 Gy riesgo 64%
Topkan 2009(283)	≥Grado 2	V55 Gy < 35% riesgo 31% V55 Gy ≥ 35% riesgo 76%
Ozgen 2012(284)	≥Grado 2	DM < 28 Gy resgo 0% DM ≥28 Gy riesgo 60,7%
Kuroda 2013(285)	≥Grado 2	V35 Gy < 20% riesgo 35,7% V35 Gy ≥ 20% riesgo 88,9%
Zhang 2014(286)	≥Grado 2	V40 Gy < 23% y CRQT riesgo 33% V40 Gy ≥ 23% y CRQT riesgo 89,1%
	≥Grado 3	V50 Gy < 26,5 y CRQT riesgo 6,7% V50 ≥ 26,5 y CRQT riesgo 38,7%
Grant 2015(287)	≥Grado 3	V5 > 74% riesgo 12,6% V5 ≥ 74% riesgo 44,4%

Abreviaturas: CRQT: radioquimioterapia concomitantes; DM: dosis media

Watkins describe una incidencia de esofagitis grado 3 o mayor del 29%, en pacientes tratados con hiperfraccionamiento por ca. microcítico de pulmón a dosis de 45 Gy en dos sesiones diarias de 1,5 Gy, siendo el $Ve15 > 60\%$, el valor dosimétrico más asociado a esofagitis(282). También se ha descrito en este tipo de pacientes la dosis media y el $V5 > 74\%$, como factores predictivos de esofagitis grado 3(287). Con otros hiperfraccionamientos como 1,8 Gy/2 veces al día el factor dosimétrico predictivo de esofagitis fue el $V38 > 34\%$. Una tabla de los factores dosimétricos predictivos de esofagitis se muestran en la tabla 12.

Manifestaciones clínicas:

Agudas:

Los síntomas de la esofagitis aguda incluyen disfagia, odinofagia, dolor subesternal. Estos síntomas comienzan generalmente en las primeras 2-3 semanas del inicio de RT, los pacientes pueden describir dolor súbito, punzante o intenso dolor torácico irradiado a la espalda, en general en relación con las comidas, aunque en ocasiones también fuera de los momentos de ingesta. Complicaciones más graves como perforación o sangrado son raras.

Tardías:

Los efectos tardíos aparecen más de tres meses después de completar la irradiación con una media de comienzo a los 6 meses. Los pacientes con frecuencia presentan disfagia secundaria a estenosis o alteración de la motilidad causada por fibrosis muscular daño neuronal o bien odinofagia debida a ulceración crónica. Rara vez aparecen fístulas traqueo-esofágicas con disnea y neumonía secundaria a aspiración.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque puede ser necesaria una endoscopia para descartar otras etiologías.

En la endoscopia en la fase aguda puede haber inflamación de la mucosa y ulceración. Una vez que se completa la irradiación se regenera la membrana basal aproximadamente en tres semanas. En pacientes con esofagitis crónica, se pueden observar estenosis o ulceraciones. Los hallazgos histológicos incluyen aumento del espesor del epitelio, inflamación crónica y fibrosis submucosa o de la capa muscular.

Esta indicado hacer estudios baritados cuando se sospecha una estenosis esofágica para determinar el calibre la longitud y descartar divertículos o hernia de hiato asociados. También puede evidenciar alteración de la peristalsis, con contracciones no peristálticas repetidas por encima y debajo de los segmentos irradiados del esófago. La evidencia de peristalsis anormal puede ser observada de forma precoz a los 3 meses de la finalización del tratamiento.

Puede haber un aumento en la captación de FDG en pacientes con esofagitis y este incremento esta en relación con la severidad de la esofagitis(289).

El diagnóstico diferencial incluye la esofagitis infecciosa especialmente candidiásica.

Tratamiento:

Esofagitis aguda:

Se debe evitar la interrupción de RT dado el posible compromiso del resultado terapéutico. El tratamiento es sintomático y se pueden emplear anestésicos tópicos como lidocaína, agentes anti inflamatorios, analgésicos incluyendo opiáceos y fármacos antsecretorios como inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes del receptor H2. El sucralfato tampoco ha demostrado ser efectivo en la reparación de la mucosa esofágica.

Se deben dar consejos dietéticos: evitar alcohol, tabaco, tomar alimentos blandos, por túrmix, sin picantes, ni especias que no sean ácidos, comidas

poco copiosas pero repetidas, y suplementos energéticos pueden ayudar a mantener la situación nutricional de los pacientes.

Estenosis esofágica

La estenosis esofágica generalmente se trata con dilatación endoscópica. En general las dilataciones mejoran la sintomatología de los pacientes aunque a veces es necesario repetir el procedimiento varias veces con el consiguiente riesgo de rotura esofágica.

Prevención:

- Glutamina: En una reciente revisión sistemática, la glutamina se ha mostrado efectiva en la disminución de la mucositis, esofagitis o estomatitis, en 11 de 15 estudios. En estos estudios la eficacia es tanto en la disminución de la incidencia de mucositis grado 2, 3 ó 4, como en la pérdida de peso, la duración, y retraso del comienzo. La dosis más utilizada es de 10 g/8h. La presencia de náuseas, vómitos, xerostomía y anorexia fue similar en el grupo con glutamina que en el grupo sin glutamina(290).
- Amifostina: al igual que para la prevención de neumonitis, la amifostina también se ha utilizado para prevenir la aparición de esofagitis, pero a pesar de que podría reducir la toxicidad aguda, los resultados son muy heterogéneos y sigue habiendo dudas sobre su eficacia. No se ha visto que comprometa los resultados de la irradiación. Al igual que en el caso del pulmón no está recomendado en las guías clínicas su uso rutinario(291)

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A modo de resumen de lo anteriormente expuesto en los últimos años se han producido importantes avances tanto en la estadificación como en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Sin duda, en lo que al tratamiento radioterápico se refiere, el cambio más trascendente se ha producido en los estadios I, en pacientes médicamente inoperables en los que el tratamiento radioterápico estereotáxico, ha aportado una opción curativa con resultados similares a los del tratamiento quirúrgico. Pero también en el caso de los tumores localmente avanzados, motivo de estudio de esta tesis, se han producido cambios sustanciales. La estadificación tumoral es ahora más precisa, gracias a la incorporación de la PET-TAC y la utilización de la ECO broncoscopia que hace el muestreo de zonas sospechosas más accesible, más rápido y menos cruento. Esta mayor precisión ha permitido que los volúmenes de irradiación sean más adaptados. Sin embargo, seguimos sin conocer la mejor manera de combinar quimioterapia, radioterapia y cirugía. Tampoco se ha conseguido una escalada de dosis de irradiación efectiva en combinación con quimioterapia.

Es necesario, por tanto, seguir investigando las causas de la toxicidad derivada de la combinación de radio y quimioterapia que impide el aumento de dosis. Los datos obtenidos de planificaciones tridimensionales convencionales pueden ayudar a optimizar técnicas más modernas como la radioterapia de intensidad modulada, disminuir los efectos secundarios y mejorar los resultados obtenidos hasta ahora.

Con esa intención de seguir aportando conocimientos que ayuden a progresar en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado, se realiza esta tesis que analiza de forma retrospectiva los resultados y toxicidad de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón y en los que la radioterapia

ha participado en el tratamiento, de forma exclusiva o combinada, con intención curativa.

OBJETIVOS:

- Describir las características clínicas de los pacientes con carcinoma de pulmón de cualquier histología, que han recibido tratamiento radioterápico con intención curativa, bien de forma exclusiva o combinada con otras terapias.
- En tumores no microcíticos estadio III no quirúrgicos, evaluar la influencia en la recidiva local y supervivencia de aspectos terapéuticos controvertidos como son:
 - Irradiación ganglionar electiva frente a irradiación tumoral exclusiva.
 - Radioquimioterapia concomitante frente a quimioradioterapia secuencial y radioterapia exclusiva.
- En el subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de cualquier histología, que han recibido una dosis igual o mayor a 60 Gy, determinar:
 - Qué factores clínicos y dosimétricos están asociados a toxicidad pulmonar y esofágica. Crear el nomograma predictivo para estas dos toxicidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizan de forma retrospectiva, los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón de cualquier histología y tratados en el Servicio de Oncología de Radioterápica del Hospital de La Princesa con intención radical, entre enero de 2006 y Diciembre de 2014. Los pacientes se localizaron a través de la base de datos de dicho Servicio, se buscaron los datos clínicos en las historias de los pacientes y se revisaron las planificaciones del tratamiento radioterápico de los tratados con dosis mayores de 60 Gy.

Tratamiento radioterápico:

En todos los pacientes se realizó planificación tridimensional del tratamiento radioterápico. Para ello se adquirieron imágenes mediante TC, con cortes cada 5 mm. Se incluyó siempre todo el volumen tumoral así como el de ambos pulmones y esófago. El paciente era colocado en la misma posición de tratamiento, decúbito supino con los brazos sobre la cabeza en un soporte de fibra de carbono con las posiciones de los brazos y de la cabeza registrados. Se utilizó contraste intravenoso en los casos en que se consideró necesario para la correcta definición del tumor. Para definir el volumen tumoral se eligió como ventana de pulmón W 400 UH (Unidades Hounsfield) y L 40 UH y para el mediastino W 1600 UH y L 600 UH(292).

Los volúmenes de tratamiento se definieron según los criterios de la International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50(293):

- GTV (gross tumor volume): enfermedad macroscópicamente palpable o visible en pruebas de imagen.
- CTV (clinical target volume): áreas de posible enfermedad subclínica. En el caso de los pacientes en los que se realizó irradiación ganglionar electiva se incluyeron las áreas ganglionares adyacentes superior e

inferior a las afectas y el hilio homolateral. No se incluyeron en ningún caso de forma electiva las cadenas ganglionares supraclaviculares.

- PTV (planning target volumen): expansión del CTV para incluir el movimiento del volumen de tratamiento, incertidumbres de posicionamiento etc. Se realizó de forma individualizada en cada paciente en función del volumen tumoral, función pulmonar, proximidad a órganos críticos etc. En general se realizaron expansiones sobre CTV de 1 a 1,5 cm en sentido anterior-posterior, derecha-izquierda y de 1,5 a 2 en sentido superior inferior.

El contorno de órganos críticos se realizó de acuerdo a el atlas desarrollado por la RTOG(294). La delimitación de las áreas ganglionares en pacientes operados se llevo a cabo de acuerdo con el atlas desarrollado por la Universidad de Michigan(295).

El cálculo dosimétrico se realizó con planificador XiO-FOCAL hasta 2014 y con planificador ECLIPSE durante el último año del estudio.

El día de inicio y una vez a la semana o con mayor frecuencia cuando se consideró necesario, se realizó verificación del campo de irradiación con la adquisición de imagenes portales.

Durante el tratamiento los pacientes eran valorados en consulta una vez a la semana y se recogió la toxicidad de acuerdo a los criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC) que se adaptaron a la versión 4.0 cuando se recogieron los datos de forma retrospectiva(296).

El tratamiento quimioterápico fue pautado según criterio del Servicio de Oncología Médica.

Estudio estadístico

En el estudio descriptivo de la muestra las variables categóricas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas, a través de la media y la desviación estándar.

Para el análisis de supervivencia libre de recidiva y global se estratificó la muestra según los siguientes dos criterios:

- Irradiación ganglionar electiva (Si/No).
- Tipo de quimioterapia (Sin QT/ QT concomitante/ QT secuencial)

Para cada grupo de análisis las variables categóricas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas, y las variables numéricas, a través de la media y la desviación estándar cuando la asunción de normalidad fue posible, y mediante la mediana y percentiles 25 y 75 cuando no se pudo asumir normalidad. La normalidad fue testada mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Se realizaron contrastes de hipótesis para evaluar la asociación estadística entre las variables de estratificación y las variables explicativas. Para las variables categóricas se utilizó el test de Chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, si la frecuencia esperada en alguna de las casillas era inferior a 5. En el caso de las variables numéricas, cuando se asumió normalidad, se realizó un contraste mediante una T de Student para muestras independientes. Cuando la normalidad no pudo ser asumida, el contraste fue el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon. Cuando la variable de estratificación tenía más de dos categorías, y una vez testada la normalidad, se utilizó un modelo ANOVA.

Se estimaron las funciones de supervivencia global y libre de recidiva mediante el método de Kaplan-Meier. El test de Log-rank se empleó para la comparación de las curvas de supervivencia. Los resultados se expresan gráficamente, y en forma tabular con la supervivencia estimada a distintos tiempos de seguimiento (1, 2 y 5 años) y el tiempo de seguimiento expresado como la mediana de seguimiento. Esta mediana de seguimiento fue estimada además mediante el método de Kaplan-Meier inverso y el de la mediana de las censuras.

Una vez testada la asunción de riesgos proporcionales, la asociación entre la irradiación ganglionar y el tipo de tratamiento realizado y el tiempo hasta la recidiva o el tiempo de supervivencia se evaluó utilizando un modelo de regresión de Cox de forma univariante. Para establecer las variables de ajuste se evaluó la asociación del resto de variables explicativas y el tiempo hasta el evento. Los modelos fueron ajustados por aquellas variables potenciales confusoras con $p\text{-valor} < 0,1$. Para ajustar el modelo final, partiendo del modelo máximo, se empleó la estrategia de eliminación hacia atrás (backward). Los resultados del modelo final de la estrategia se mostraron mediante *Hazard ratios* (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis de los factores asociados a la toxicidad pulmonar y esofágica se ha seguido la misma metodología. Se plantearon modelos predictivos de toxicidades a partir de las variables que en el análisis univariante mostraron un $p\text{-valor} < 0,1$. El modelo final se ajustó siguiendo la estrategia de eliminación hacia atrás (backward), manteniendo en el modelo los factores que resultaron estadísticamente significativos. La calibración del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer Lemeshow y el poder discriminante por medio del área bajo la curva ROC.

Los resultados de estos modelos de toxicidad pulmonar y toxicidad esofágica se representan mediante nomogramas de riesgo.

Para evaluar qué factor dosimétrico está más asociado con el grado de neumonitis y disfagia se ha empleado el coeficiente de correlación de Spearman.

Los análisis se realizaron con el software estadístico Stata/IC 14.1 for Windows.

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO

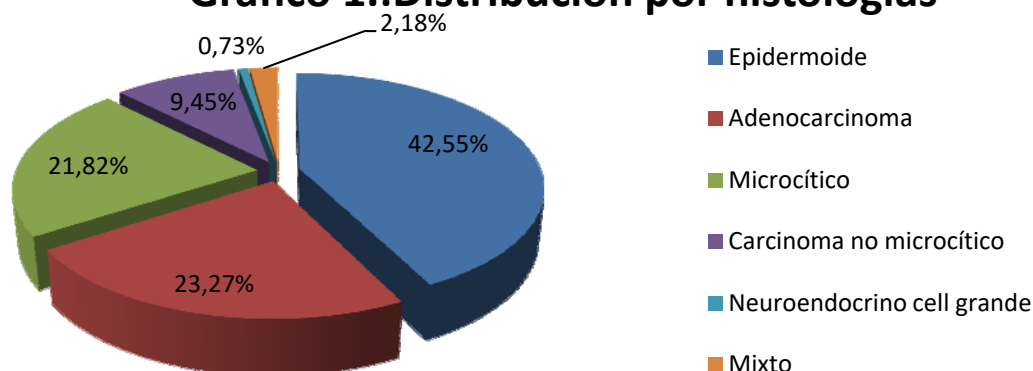
Tabla 13 : Características de los pacientes

Variable	n (%)
Sexo	
Mujer	55 (19,9)
Hombre	220 (80,1)
Edad*	64 (36-86)
Fumador	
No	7 (2,5)
Si	268 (97,5)
Histología	
Epidermoide	117 (42,8)
Adenocarcinoma	64 (23,2)
No microcítico	26 (9,4)
Neuroendocrino c. grand	2 (0,7)
Mixto adeno-c.pequeña	2 (0,7)
Microcítico	60 (21,7)
Mixto c. grande-pequeña	4(1,4)
ECOG	
0	110 (40,2)
1	155 (56,2)
2	10 (3,6)
FEV1	
> 80%	69 (43,1)
≤ 80%	91 (56,9)
Ca. pulmón previo	
No	258 (93,8)
Si	16 (5,9)
Estadio	
I	7 (2,5)
IA	3 (1,1)
IB	4 (1,4)
II	27 (9,7)
IIA	21 (7,6)
IIB	6 (2,2)
III	240(87,3)
IIIA	130 (47,5)
IIIB	111 (40,3)
PET-TAC	
No	174 (63,3)
Si	101(36,7)

* media (de)

reducido (< 80%).

Desde el 1 de Enero de 2006 al 31 de Enero de 2015, tratamos en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de La Princesa 275 pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón de cualquier histología con intención radical. Las características de los pacientes pueden verse resumidas en la tabla 13. La mayoría eran varones y fumadores en la década de los sesenta, y solo un 2,5% no habían sido nunca fumadores. En general presentaban buen estado general (ECOG 0 a 1). En cuanto a la función pulmonar más del 50% de los pacientes tenían un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1)

Gráfico 1.:Distribución por histologías

Dado que no se realizaban técnicas de esterotaxia, durante ese periodo en nuestro servicio, los pacientes candidatos dicha técnica, eran derivados a otros centros. Por este motivo, la mayor parte de los pacientes pertenecían a estadios localmente avanzados, siendo el estadio III el más frecuente. Un 5,9% había tenido un carcinoma de pulmón previamente y presentaban una recidiva o un segundo primario considerado subsidiario de tratamiento radical.

Por motivos de recambio tecnológico, de los dos aceleradores lineales con los que está dotado el Hospital Universitario de la Princesa, sólo funcionó 1 en el año 2006 y del 2011 al 2013. Durante estos años algunos de los pacientes fueron derivados para tratamiento a otros centros y no se han

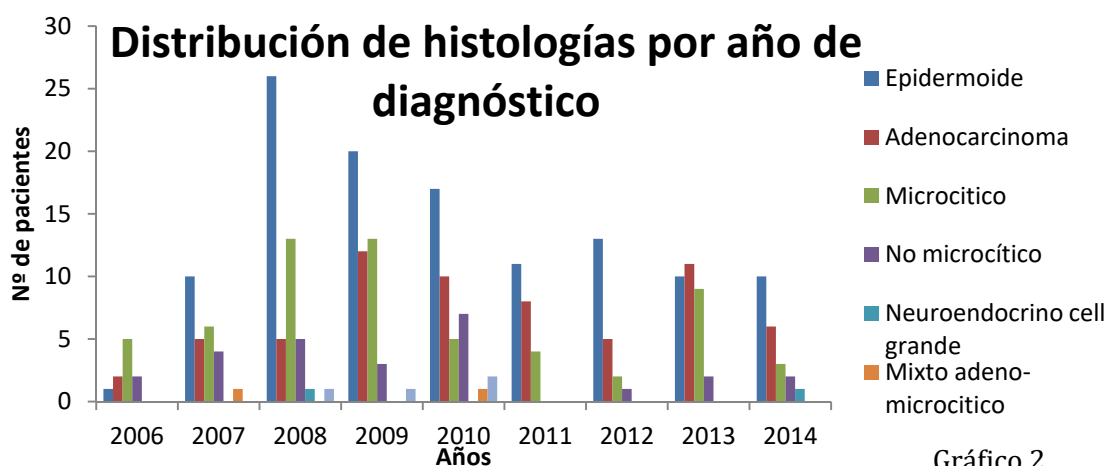


Gráfico 2

analizado. Es por ello que hay variaciones en cuanto al número de casos tratados cada uno de estos años.

Puede apreciarse una tendencia a un mayor número de casos de adenocarcinoma, 25% y 19% en 2006 y 2007 vs 34,4 y 30% en 2013 y 2014 respectivamente y un descenso de los carcinomas escamosos 38,5 y 51% en 2007 y 2008 frente a 31 y 45% en 2013 y 2014. La aparición de tratamientos diferentes para adenocarcinoma y carcinoma escamoso, ha obligado a una mayor precisión en el diagnóstico histológico, que también se aprecia en nuestros datos, de forma que la histología “no microcítico” pasó del 25% en 2006 al 9% en 2014(Gráfico 2). El PET-TAC se incorporó tarde a la estadificación de los pacientes, pero aumentó de forma rápida a

Tabla 14 : Características de los pacientes con smclc

Variable	n (%)
Sexo	
Mujer	19 (29,7)
Hombre	45 (70,3)
Edad*	62(4-86)
Fumador	
No	0
Si	64 (100%)
ECOG	
0	28 (43,8%)
1	33 (51,6%)
2	3 (4,7%)
Ca. pulmón previo	
No	64 (100%)
Si	0
Estadio	
I	
IB	1 (1,6%)
II	
IIA	9 (14,1%)
IIB	3 (4,7%)
III	
IIIA	17 (26,6%)
IIIB	33 (51,6%)
IVA	1 (1,6%)
PET-TAC	
No	55 (85,9%)
Si	9 (14,1%)
* media (de)	

lo largo de los años, pasando, el porcentaje de pacientes estadificados con PET del 4,3% en 2007 al 77,2% en 2014, aunque globalmente el porcentaje de pacientes estadificados con PET es bajo, solo el 36,7%. No hubo diferencias

en el porcentaje de recidivas entre los pacientes en los que se había realizado PET y los que no (64,4% vs 74,4%, respectivamente). Tampoco las hubo en el patrón de recidiva, 22,8% de recidiva sistémica para

los estadificados con PET vs 27,3% para los que no; 21,8% de recidivas locales dentro del campo de irradiación con PET vs 25% sin PET; y 2% de recidivas locales fuera del campo de irradiación con PET vs 5,2% sin PET sin esta prueba).

CARCINOMA MICROCÍTICO

Sesenta y cuatro de los pacientes analizados fueron diagnosticados de carcinoma microcítico(SCLC), lo que representa un 23,2%, del total. Debido a que representan una muestra muy pequeña, no se incluyó dentro de los objetivos, el análisis de esta población, pero describiremos brevemente los resultados en este subgrupo. Las características de los pacientes con SCLC pueden verse en la tabla 14.

De nuevo llama la atención un bajo porcentaje de PET-TAC para estadificación. La mayor parte de los pacientes fueron estadio III (78,2%).

En cuanto al tratamiento sólo un paciente fue intervenido quirúrgicamente, la intervención se realizó después del tratamiento radioquimioterápico, porque había dudas de histología mixta. Todos los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico, que se combinó con RT en 46 pacientes (71,9%) de forma concomitante y en 18 (27,2%) de forma secuencial. 7 pacientes (10,9%), fueron tratados con radioterapia hiperfraccionada, siguiendo el esquema de Turrisi(112), 45 Gy en 2 sesiones diarias de 1,5 Gy, sobre volumen tumoral. De ellos 6 pacientes, presentaron recidiva: 1 a distancia, 2 local fuera del campo irradiado y 3 local y a distancia. El resto de pacientes, 57, fueron tratados con fraccionamiento convencional. La dosis media sobre volumen tumoral en estos últimos pacientes fue de 57,6 Gy (rango: 50-70). 48 pacientes (78%), presentaron recidiva de la enfermedad. 13 de esas recidivas fueron locales dentro del campo de RT, 5 locales fuera del campo de irradiación, 17 a distancia y 13 locales y a distancia. La supervivencia global (SG) a dos años de todo el grupo fue del 49,2%, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 31,5%. No hubo diferencias en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global a dos años, entre los tratados con fraccionamiento convencional o hiperfraccionamiento, 31,3% vs 33% y 48,1% vs 57,1% respectivamente.

Tabla 15. Características de los pacientes con ca. oat cell tratados con fraccionamiento convencional según recibieran QT concomitante o secuencial

Características	Concomitante	Secuencial
Edad media	60	65
ECOG		
0	22 (47,8%)	6(33,3%)
1	22(47,8%)	11(61,6%)
2	2(4,3%)	1(5,6%)
PET		
No	37 (80,4%)	18(100%)
Si	9 (19,6%)	0
Estadios		
IB	0	1 (5,6%)
IIA	6 (13%)	3 (16,7%)
IIB	1 (2,2%)	2(11,1%)
IIIA	12 (26,1%)	5 (27,8%)
IIIB	26 (56,5%)	7(38,9%)
IVA	1 (2,2%)	0

respectivamente. Aunque las características de los pacientes eran similares en cuanto a estadio, ECOG, y estadificación por PET (tabla 15), la dosis media sobre el volumen tumoral fue mayor, 59 Gy en el grupo de tratamiento concomitante que en el de tratamiento secuencial, 53 Gy, lo que hace pensar que puede haber otros sesgos, como comorbilidades, consumo activo de tabaco o alcohol, que influyeron a la hora de decidir el tratamiento y por lo tanto pudieron afectar también a estos resultados.

En cuanto a toxicidad, en el grupo de pacientes tratados con fraccionamiento convencional, el porcentaje de neumonitis grado 1 y 2 fue del 20%, no hubo neumonitis de mayor grado, mientras que en el grupo tratado con hiperfraccionamiento sólo un paciente presentó neumonitis y fue de grado 1. La toxicidad esofágica grado 3 fue del 12,3%, entre los tratados con fraccionamiento convencional mientras que en los pacientes tratados con hiperfraccionamiento fue del 14,3%. En este

En el grupo tratado de fraccionamiento convencional, sí hubo mejoría tanto en la SG como en la SLE a dos años, en los pacientes tratados con radioquimioterapia concomitantes respecto a los tratados de forma secuencial: SG 55,6% vs 37,8% (p 0,053) y SLE 35,6 vs 19,6% (p 0,059),

Tabla 16 : Características de los pacientes con nsclc

Variable	n (%)
Sexo	
Mujer	36 (17%)
Hombre	179 (83,3%)
Edad*	65 (36-85)
Fumador	
No	6 (2,8)
Si	209 (97,2%)
ECOG	
0	83 (38,6%)
1	125 (58,1%)
2	7 (3,3%)
Histología	
Epidermoide	117 (54,4%)
Adenocarcinoma	64 (29,8%)
Ca. no microcítico	26 (12,1%)
Neuroendocrino cell g	2(0,9%)
Mixtos	6(2,8%)
Ca. pulmón previo	
No	198(92,1%)
Si	16 (7,4%)
Estadio	
IA	3 (1,4%)
IB	3 (1,4%)
IIA	13 (6%)
IIB	4 (1,9%)
IIIA	113 (52,6%)
IIIB	79 (36,7%)
PET-TAC	
No	174 (63,3%)
Si	101 (36,7%)
Localización	
Superior y Medio	162(75,5%)
Inferior	52 (24,2%)
* media (de)	

último grupo, hubo un mayor porcentaje de ingreso, 57,1%, mientras que para el otro grupo fue del 21%. Las causas más frecuentes de ingreso tras hiperfraccionamiento fueron esofagitis, neuropatías, o alteraciones hidroelectrolíticas y los ingresos se produjeron después de finalizar el tratamiento.

Carcinoma no microcítico

Los pacientes con carcinoma no microcítico, constituyen la mayoría de la población de este estudio, 215 pacientes. Las características de este grupo pueden verse en la tabla 16. En general el porcentaje de mujeres es algo menor que el grupo de carcinoma microcítico, por lo demás las características son similares. La mayoría de los

pacientes son fumadores importantes, al ser un estudio retrospectivo únicamente se pudo calcular el índice paquetes años (IPA) en un 20% de los pacientes. Este índice mide la cantidad de cigarrillos que ha

Tabla 17. Características clínicas de los pacientes nsclc estadio III según INE

Variable	INE		p-valor
	No (n = 63)	Si (n = 91)	
Sexo			0,845
Mujer	9 (14,3)	12 (13,2)	
Hombre	54 (87,5)	79 (86,8)	
Edad*	67 (60 ; 75)	66 (60 ; 73)	0,300
ECOG			0,205
0	20 (31,7)	38 (41,8)	
1	40 (63,5)	52 (57,1)	
2	3 (4,8)	1 (1,1)	
Histología			0,588
Epidermoide	38 (60,3)	50 (54,9)	
Adenocarcinoma	14 (22,2)	27 (29,7)	
Otros	11 (17,5)	14 (13,2)	
Prerecidiva			0,340
No	57 (90,5)	86 (94,5)	
Si	6 (9,5)	5 (5,5)	
T			0,755
1	6 (10,9)	4 (4,7)	
2	14 (25,5)	14 (16,5)	
3	12 (21,8)	19 (22,4)	
4	23 (41,8)	48 (56,5)	
N			0,758
0	11 (17,5)	12 (13,2)	
1	3 (4,8)	7 (7,7)	
2	37 (58,7)	57 (62,6)	
3	12 (19)	15 (16,5)	
Estadio			0,311
IIIA	35 (55,6)	43 (47,3)	
IIIB	28 (44,8)	48 (52,7)	
PET-TAC			0,007
No	31 (41,3)	67 (68,4)	
Si	44 (60,3)	29 (39,7)	
QT			0,187
No	9 (56,2)	7 (53,8)	
Si	54 (39,1)	84 (60,9)	
Dosis total*	66 (66 ; 66)	66 (66 ; 66)	0,207
* mediana (p25;p75)			

fumado una persona durante un periodo de tiempo teniendo en cuenta los periodos de abstinencia y la disminución o aumento de cigarrillos. Se considera

que el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón es

leve si el IPA es menor de 20, moderado si esta entre 21 y 40 y alto si es mayor de 41, además un IPA mayor de 15 aumenta siete veces el riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El 90% de los pacientes en los que se calculó, tenía un IPA mayor de 20. Esto se traduce en una alta repercusión en la función pulmonar de forma que sólo el 27,9% de los

pacientes tenía un FEV1 ≥ 80 . Como hemos explicado anteriormente, la mayor

parte de los pacientes presentaba al diagnóstico estadio III: 52,6% estadio IIIA y 36,7% estadio IIIB.

En cuanto a los tratamientos recibidos, 43 pacientes fueron tratados con cirugía y recibieron radioterapia adyuvante bien por afectación ganglionar o bien por borde afecto. En estos pacientes, la mediana de supervivencia fue de 32 meses. La SLE a 2 años fue del 54,7% y la SG 69,2% y a 5 años del 42,4 y el 48,4%, respectivamente.

Los pacientes con tumores no microcíticos y tratados sin cirugía fueron 172, de ellos 24 (14%), no recibieron tratamiento quimioterápico, 95(55,2%), recibieron tratamiento RQT concomitante y 52 (30,2%) tratamiento secuencial. Para todo el grupo la SLE fue a dos años de 37,5% y a 5 años del 22,9%, mientras que la supervivencia global fue del 53,4% y del 22% a 2 y 5 años respectivamente.

Al igual que para el total del grupo, la estadificación con PET no influyó en el patrón de recidiva en los pacientes con NSCLC, así el porcentaje de recidiva local fuera del campo de irradiación fue del 3,2% tanto en los estadificados con PET como en los que no se utilizó dicha prueba y la recidiva dentro del campo de irradiación sólo bajó del 29% al 25,8% cuando se realizó PET, diferencias que no son estadísticamente significativas. La disminución de recidivas sistémicas, tampoco fue estadísticamente significativa, pasó del 22,6% sin PET al 17,7% con PET.

Supervivencia en pacientes con NSCLC estadio III no quirúrgico

Irradiación ganglionar electiva:

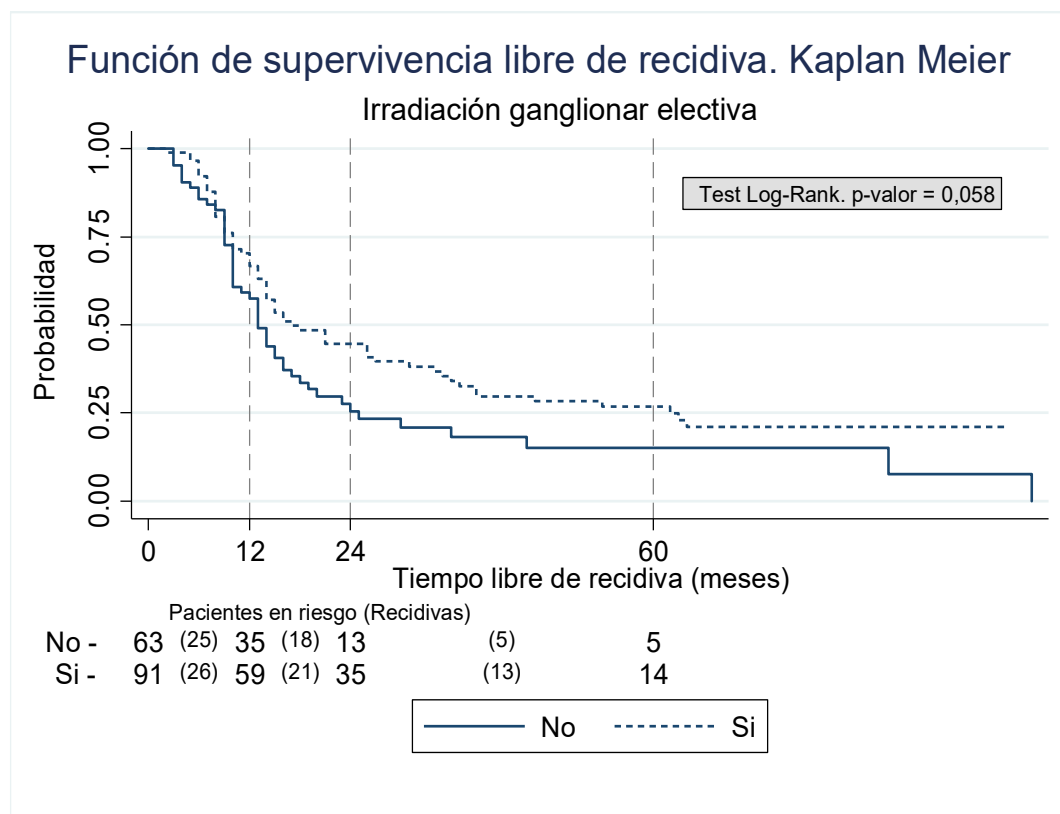
Centrándonos ahora en el segundo objetivo de la tesis, vamos a analizar la supervivencia de los pacientes con carcinoma no microcítico estadio III no quirúrgicos, características que cumplen 155 pacientes. De uno de ellos no se obtuvieron los datos de tratamiento y fue excluido del estudio. En estos

pacientes la recomendación actual es tratar únicamente el volumen tumoral y los ganglios afectados. Sin embargo, hasta incorporar este criterio a la práctica clínica habitual, en 91 (59,1%) pacientes, se realizó irradiación ganglionar electiva reducida (INE) de las cadenas ganglionares mediastínicas adyacentes a las afectas, o se continuó incluyendo el hilio homolateral, aunque no estuviera afecto, con dosis de 46 Gy, continuando luego la irradiación sobre volumen tumoral hasta una dosis entre 60 y 70 Gy. En el resto de pacientes la irradiación se limitó al volumen tumoral y adenopatías afectas en un único volumen hasta una dosis total entre 60 y 70 Gy. Las características de los pacientes según se realizara o no irradiación ganglionar electiva, con el contraste de hipótesis de asociación estadística puede verse en la tabla 17. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes que tratado con irradiación electiva y el que no, en lo que se refiere a sexo, edad media, ECOG, histología, tumor primario anterior, T,N, estadio, QT, o dosis total recidiva. La única diferencia significativa entre los dos grupos la encontramos en la estadificación con PET que no se realizó en un 70% de los pacientes con irradiación electiva, mientras que en los que no se realizó dicha irradiación, el 54% fueron estadificados con PET, $p: 0,002$.

Supervivencia libre de enfermedad

Análisis univariante

Hay una tendencia a una mejor SLE, cercana a la significación estadística, que favorece al grupo tratado con irradiación nodal electiva



Se han empleado 3 métodos para calcular el tiempo de seguimiento (tabla 18):

Tabla 18. Tiempo de seguimiento recidiva (Meses)	INE	
	No	Si
Mediana de seguimiento	13	15
Mediana estimada por K-M inverso	13	17
Mediana de las censuras	21	53,5

Las diferencias en supervivencia libre de enfermedad entre los dos grupos a 1,2 y 5 años pueden verse en la tabla 19:

Tabla 19: Función de supervivencia libre de recidiva en pacientes con NSCLC estadio III no quirúrgico

Tiempo Meses	INE	
	No	Si
12	57,4%	66,7%
24	25,5%	44,7%
60	15,1%	26,8%

Con el análisis de la regresión de Cox en crudo obtenemos un Hazard Ratio (HR) de 0,71, lo que indica que la INE podría ser un factor protector de recidiva, aunque no podemos concluirlo porque el p-valor es de 0,065 no estadísticamente significativo.

Nº de sujetos = 154
 Nº de fallos = 113
 Tiempo al riesgo = 3715

Nº de observaciones = 154

Log likelihood = -487.42112

LR chi2(1) = 3.34
 Prob > chi2 = 0.0677

_t	HR	Std. Err.	z	P> z	[95% Intervalo Conf]	
INE	.7012247	.134945	-1.84	0.065	.4808951	1.022502

Análisis multivariante

Se realizaron modelos de regresión univariante con las potenciales variables confusoras: sexo, edad, ECOG, pre-recidiva, PET-TAC, estadio, histología, QT, dosis total (Tabla 20).

Tabla 20: Regresión de Cox univariante para supervivencia libre de enfermedad				
Variable	Haz. Ratio	95% IC		p-valor*
Sexo	1,02	0,59	1,75	0,956
Edad	0,99	0,97	1,01	0,384
ECOG				
1	0,90	0,61	1,32	0,584
2	0,49	0,12	2,02	0,322
T. pulmonar previo	0,48	0,21	1,09	0,080
PETTAC	0,90	0,61	1,32	0,598
Estadio	1,09	0,75	1,58	0,642
Histología				
Adenocarcinoma	1,05	0,68	1,61	0,837
Otros	0,68	0,37	1,23	0,199
QT	1,45	0,76	2,78	0,261
Dosis total	0,96	0,92	1,00	0,065
*Regresión de Cox				

Para el modelo multivariante se escogieron las variables que en el análisis univariante tuvieron un p-valor $< 0,1$, que en este caso son tumor pulmonar previo y dosis total. La dosis total finalmente no resulta confusora por lo que se saca del modelo que queda ajustado únicamente por la variable tumor pulmonar previo:

No. of subjects = 154
 No. of failures = 113
 Time at risk = 3715

Number of obs = 154

Log likelihood = -484.758

LR chi2(2) = 8.67
 Prob > chi2 = 0.0131

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Intervalo conf]	
INE	.6484967	.1264805	-2.22	0.026	.4424787	.9504366
T. previo	.4206869	.1787982	-2.04	0.042	.1828882	.9676813

El HR es de 0,648 (p-valor= 0,026). Por tanto en pacientes que han recibido irradiación ganglionar electiva el riesgo de recidiva se reduce un 35% (HR=0,026; IC 95%: 0,442-0,959; p-valor= 0,026).

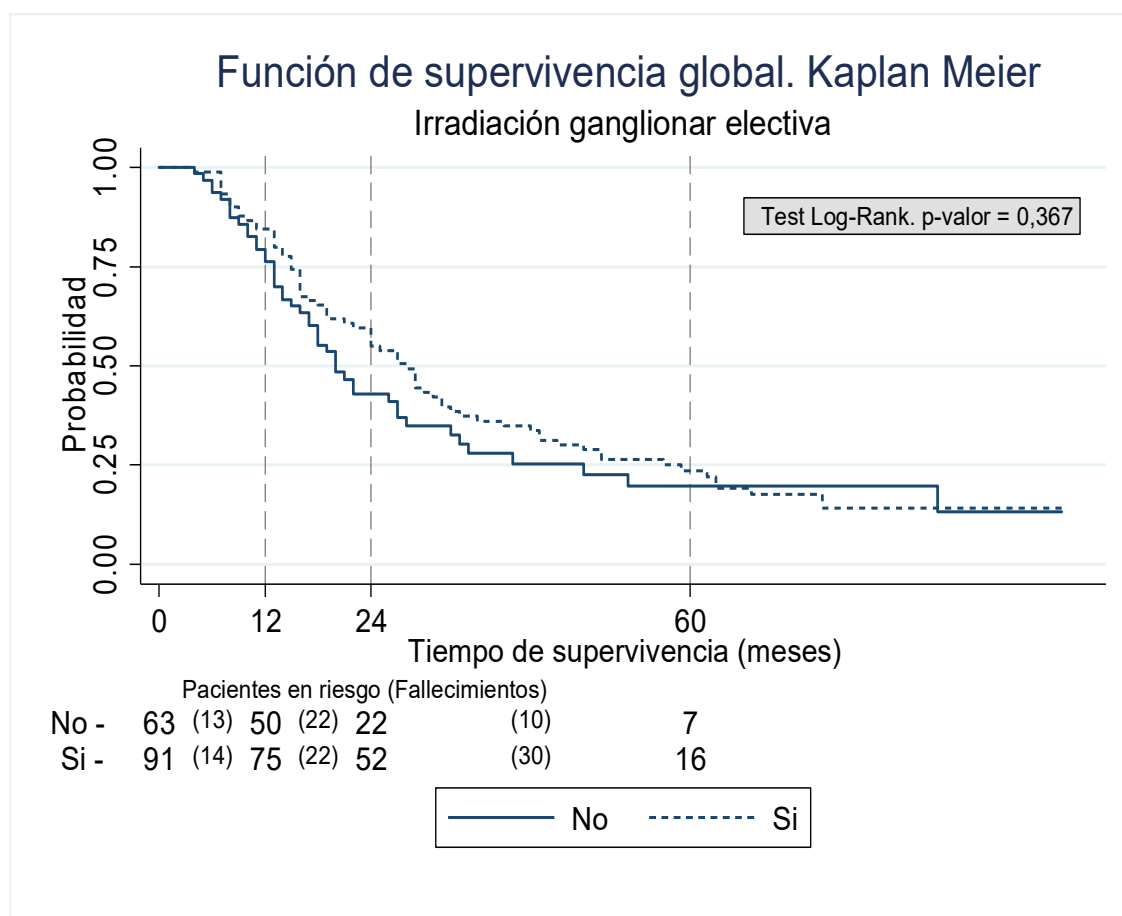
Supervivencia global

Análisis univariante

Los porcentajes de supervivencia global para los dos grupos a 1, 2 y 5 años puede verse en la tabla 21 y el gráfico 3

Tabla 21: Función de supervivencia global en pacientes con nscLc estadio III no quirúrgico

Tiempo Meses	INE	
	No	Si
12	76,2%	84,4%
24	42,9%	55,1%
60	19,7%	23,5%



En este caso el tiempo de seguimiento fue el que se muestra en la tabla 22.

Tabla 22. Tiempo de seguimiento global

(Meses)	INE	
	No	Si
Mediana de seguimiento	19	27
Mediana estimada por K-M inverso	20	28
Mediana de las censuras	29,5	70

Como puede apreciarse las diferencias en supervivencia global no fueron estadísticamente significativas entre los tratados con irradiación nodal electiva y los que recibieron tratamiento sobre volumen tumoral.

En la regresión de Cox cruda, el HR es de 0,8 con un p-valor= 0,375

```

No. of subjects = 154          Number of obs = 154
No. of failures = 119
Time at risk    = 4726

Log likelihood = -511.94839    LR chi2(1) = 0.78
                                Prob > chi2    = 0.3782

-----+-----
      _t | Haz. Ratio   Std. Err.      z    P>|z|     [95% Intervalo conf]
-----+-----
      INE |   .8448227   .1606218    -0.89   0.375   .5820107   1.22631
-----+-----

```

Análisis multivariante

Se realizaron modelos de regresión de Cox univariantes de las posibles variables confusoras: sexo, edad ECOG, tumor pulmonar previo, PET-TAC, estadio, histología, QT, dosis total. Tabla 23.

Tabla 23: Cox univariante para supervivencia global				
Variable	Haz. Ratio	95% IC		p-valor*
Sexo	1.16	0.68	1.99	0.588
Edad	1.01	0.99	1.02	0.403
ECOG				
1	0.98	0.67	1.43	0.917
2	0.49	0.12	2.02	0.321
T. pulmonar previo	0.51	0.23	1.17	0.115
PETTAC	0.83	0.56	1.21	0.333
Estadio	1.00	0.70	1.43	0.998
Histología				
Adenocarcinoma	1.05	0.69	1.59	0.827
Otros	0.71	0.40	1.24	0.223
QT	1.06	0.59	1.89	0.846
Dosis total	0.95	0.91	1.00	0.041
*Regresión de Cox				

En este caso la variable con p-valor < 0,1, es la dosis total pero dado que tumor pulmonar previo, se comportó como confusora en el modelo para SLE, y ahora está próxima a 0,1, se decidió mantenerla también en el modelo. La

dosis total no se comportó finalmente como variable de confusión y quedó excluida del modelo final, que es el siguiente:

```
No. of subjects = 154      Number of obs = 154
No. of failures = 119
Time at risk      = 4726

Log likelihood      = -510.18396      LR chi2(2) = 4.31
                                      Prob > chi2 = 0.1162
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Intervalo conf]	
INE	/	.7999752	.1535422	-1.16	0.245	.5491643	1.165335
T. previo	/	.4887384	.2068912	-1.69	0.091	.2131809	1.120481

El HR es de 0,8 con un p-valor no significativo de 0,42 por lo que no podemos concluir que la irradiación ganglionar electiva disminuya el riesgo de muerte.

En la tabla 24 puede verse un resumen de los HR para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, en los estudios uni y multivariante.

Tabla 24. Estudio uni y multivariante para SLE y SG en función de la realización o no de INE

	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
SLE	0,70 (0,48-1,02)	0,065	0,64 (0,44-0,95)	0,02
SG	0,84 (0,58-1,22)	0,375	0,79 (0,54-1,16)	0,24

Combinación radio-quimioterapia

Continuamos analizando los pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón estadio III no quirúrgico. De nuevo queda excluido un paciente del que no se pudieron conseguir los datos de tratamiento de forma que la población a estudio sigue siendo de 154 pacientes.

De ellos 17 pacientes (11%), fueron tratados con radioterapia exclusiva y no recibieron tratamiento QT. En 88 (57,1%) pacientes se realizó un tratamiento RQT concomitante, y en 49 (31,8%) de forma secuencial.

En la tabla 25 pueden verse las características de los pacientes según los tratamientos recibidos.

Tabla 25. Características de los pacientes en función del tratamiento quimioterápico recibido				
Variable	Qt. concomitante (n = 88)	Qt. secuencial (n = 49)	No Qt. (n = 17)	p-valor
Sexo				0,892
Mujer	13 (14,8)	6 (12,2)	2 (11,8)	
Hombre	75 (56,4)	43 (32,3)	15 (11,3)	
Edad*	62,9 (9,4)	68,3 (9,0)	74,1 (8,5)	<0,001
ECOG				<0,001
0	37 (42)	19 (38,8)	2 (11,8)	
1	51 (58)	30 (61,2)	11 (64,7)	
2	0 (0)	0 (0)	4 (23,5)	
Histología				0,136
Epidermoide	46 (52,3)	34 (67,3)	9 (58,8)	
Adenocarcinoma	23 (26,1)	12 (24,5)	6 (35,3)	
Otros	19 (21,6)	4 (8,1)	1 (2)	
T. pulmonar previo				0,669
No	80 (93,2)	46 (95,9)	14 (82,4)	
Si	6 (6,8)	2 (4,1)	3 (17,6)	
T				0,702
1	4 (6,2)	2 (8,7)	1 (7,1)	
2	9 (17,5)	6 (21,7)	3 (28,6)	
3	15 (18,8)	12 (26,1)	4 (28,6)	
4	46 (57,5)	20 (43,5)	5 (35,7)	
N				0,100
0	12 (13,6)	6 (12,2)	5 (29,4)	
1	7 (8)	1 (2)	2 (11,8)	
2	50 (56,8)	35 (69,4)	9 (58,8)	
3	19 (21,6)	8 (16,3)	0 (0)	
Estadio				0,112
IIIA	41 (46,4)	25 (49)	12 (76,5)	
IIIB	47 (53,4)	25 (51)	4 (23,5)	
PET-TAC				0,046
No	57 (67,8)	22 (46,8)	8 (50)	
Si	27 (32,1)	25 (53,1)	8 (50)	
Dosis total*	64,9 (3,8)	64,6 (4,2)	64,9 (2,4)	0,904
* Media (desviación típica). ANOVA				

Las únicas diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas entre los tres grupos se producen en la edad media y en ECOG. En lo que se refiere a la edad media es más alta en el grupo tratado con radioterapia exclusiva, 74 años frente a la de los pacientes tratados con RQT concomitante 62 años, o secuencial 68 años. Hubo más pacientes con ECOG 1 y 2 en el grupo

de RT exclusiva 88,2% que en el grupo de tratamiento concomitante 58% o secuencial 61%.

Supervivencia libre de enfermedad

Análisis univariante

La mediana de seguimiento, fue de 19,5 para los pacientes tratados con radioterapia exclusiva y 13,5 para el grupo de RQT concomitante y secuencial (Tabla 26).

Tabla 26. Tiempo de seguimiento para supervivencia libre de enfermedad

Tiempo de seguimiento recidiva (meses)	Tipo de tratamiento		
	Radioterapia exclusiva	Quimioterapia concomitante	Quimioterapia secuencial
Mediana de seguimiento	19,5	13,5	13,5
Mediana estimada por K-M inverso	23	14	15
Mediana de las censuras	53,5	57	21

No hubo diferencias estadísticamente significativas, en supervivencia libre de enfermedad entre los tres grupos. A 2 años, fue del 80,8% para el grupo de radioterapia exclusiva, 35,9% en el grupo de RQT y del 36,4% en los tratados de forma secuencial (Tabla 27; Grafico 4). Llama la atención la tendencia a una mejor SLE en pacientes tratados con RT exclusiva, frente a los tratados con combinación de radio y quimioterapia, concomitante o secuencial, pese a mayor edad media y peor ECOG en los pacientes de este grupo.

Función de supervivencia libre de recidiva. Kaplan Meier

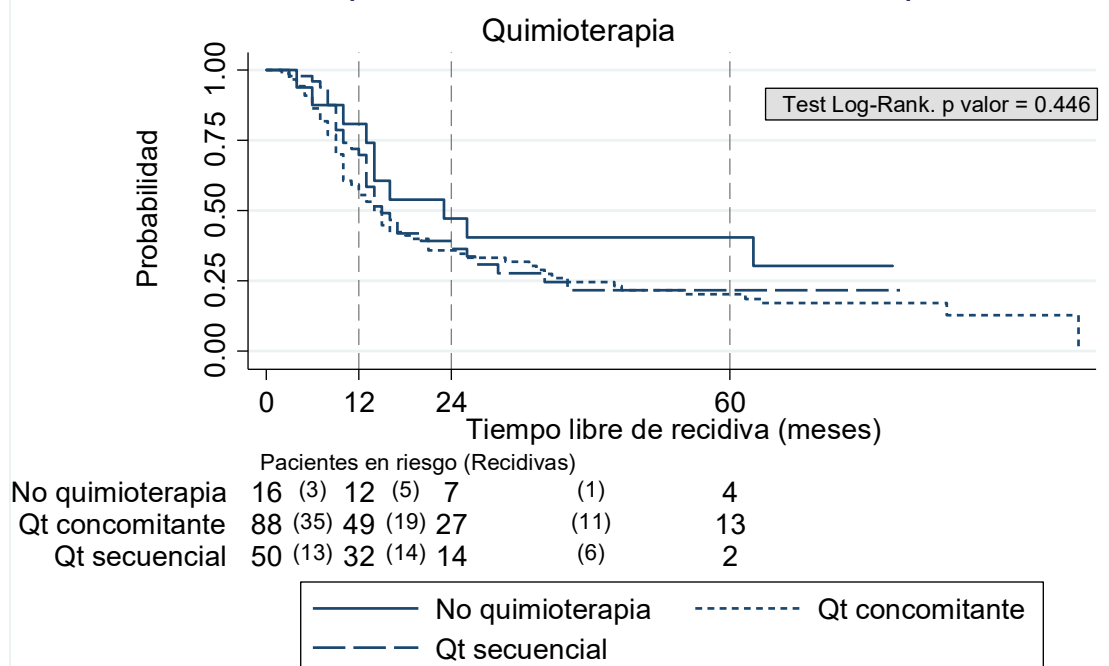


Tabla 27. Función de supervivencia libre de enfermedad

Tiempo (meses)	Radioterapia exclusiva	Quimioterapia concomitante	Quimioterapia secuencial
12	80,8%	55,7%	69,7%
24	47,1%	35,9%	36,4%
60	40,4%	20,2%	21,6%

Estudio multivariante

En el estudio de regresión logística de Cox en crudo, se estableció como referencia el grupo de RQT concomitante, y se obtuvo un HR de 0,665 para el grupo de no quimioterapia y de 0,894 para el grupo de tratamiento secuencial. Ninguno es estadísticamente significativo (p-valor = 0,229 y p-valor = 0,601, respectivamente).

Resultados

No. of subjects = 154 Number of obs = 154
 No. of failures = 112
 Time at risk = 3701
 LR chi2(2) = 1.65
 Log likelihood = -483.41644 Prob > chi2 = 0.4378

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
QTconcomi					
No quimioterapia	.6649507	.2256189	-1.20	0.229	.34196 1.293015
Qt secuencial	.8944593	.1910082	-0.52	0.601	.5885589 1.35935

Se realizó análisis multivariante ajustado por las variables tumor pulmonar previo y dosis de irradiación total sobre volumen tumoral, siendo los HR muy similares a los del modelo en crudo: HR 0,7 para tratamiento concomitante y HR 0,8 para secuencial.

No. of subjects = 153 Number of obs = 153
 No. of failures = 112
 Time at risk = 3697
 LR chi2(4) = 7.70
 Log likelihood = -480.34496 Prob > chi2 = 0.1031

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
QTconcomi					
No quimioterapia	.7067604	.2407469	-1.02	0.308	.3625131 1.377909
Qt secuencial	.8628229	.1850444	-0.69	0.491	.5667214 1.313632
T pulmonar previo	.5146882	.217928	-1.57	0.117	.2244557 1.180206
Dosistotal	.9611271	.0223002	-1.71	0.087	.9183985 1.005844

Supervivencia global

Las medianas de tiempo de seguimiento para SG pueden verse en la Tabla 28.

Tabla 28. Tiempo de seguimiento para supervivencia global

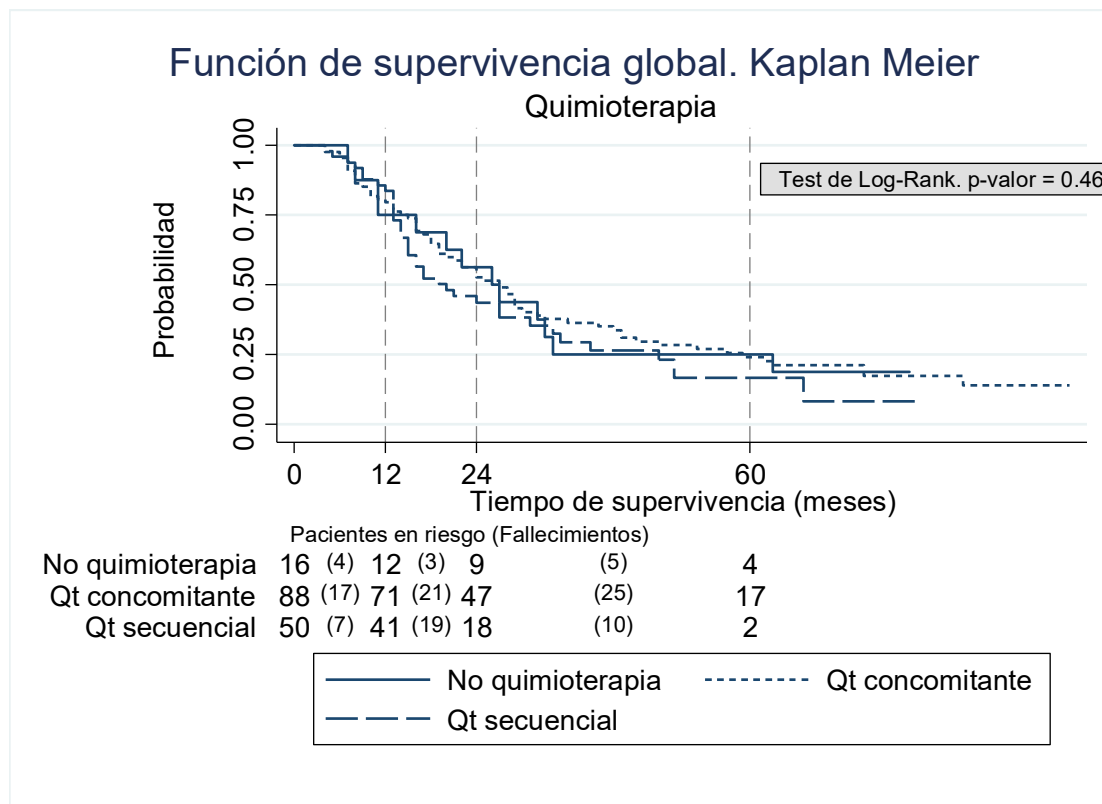
Tiempo de seguimiento recidiva (meses)	Radioterapia exclusiva	Quimioterapia concomitante	Quimioterapia a secuencial
Mediana de seguimiento	26,5	24,5	18
Mediana estimada por K-M inverso	26	27	20
Mediana de las censuras	75	70	27

Análisis univariante

Tampoco hubo diferencias en SG a dos años entre los tres grupos: 56,2% para los tratados con radioterapia exclusiva, 52,7% para los tratados con RQT concomitante y 43,4% para tratamiento secuencial (Tabla 29, Gráfico 5).

Tabla 29. Función de supervivencia global

Tiempo (meses)	Radioterapia exclusiva	Quimioterapia concomitante	Quimioterapia secuencial
12	75,0%	79,5%	83,6%
24	56,2%	52,7%	43,4%
60	25,0%	24,1%	16,6%



Análisis multivariante

En el análisis de Cox crudo tomando como referencia el grupo más numeroso que es el de RQT concomitante los HR para RT exclusiva y QT secuencial son de 1,02 y 1,2 respectivamente, diferencias escasas que no son estadísticamente significativas (p-valor 0,9 y 0,2).

Resultados

```
No. of subjects = 154      Number of obs = 154
No. of failures = 119
Time at risk      = 4712

LR chi2(2) = 1.44
Prob > chi2 = 0.4868
Log likelihood = -511.64021
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	QTconcomi	/					
No quimioterapia	/	1.028024	.311726	0.09	0.927	.5674074	1.862566
Qt secuencial	/	1.282412	.2655249	1.20	0.230	.854644	1.924287

Realizando un modelo multivariante ajustado por tumor pulmonar previo y dosis total de irradiación recibida sobre volumen tumoral, de nuevo obtenemos unos resultados similares.

```
No. of subjects = 153      Number of obs = 153
No. of failures = 118
Time at risk      = 4708

LR chi2(4) = 7.36
Prob > chi2 = 0.1181
Log likelihood = -503.63072
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----							
QTconcomi	/						
No quimioterapia	/	1.116073	.3411879	0.36	0.719	.6130228	2.031927
Qt secuencial	/	1.255034	.2624414	1.09	0.277	.8330283	1.890824
-----+-----							
T pulmonar previo	/	.5386888	.2281491	-1.46	0.144	.2348721	1.235505
Dosistotal	/	.9604476	.0217583	-1.78	0.075	.918735	1.004054
-----+-----							

El resumen de los análisis uni y multivariante para SLE y SG puede verse en la tabla 30.

Tabla 30. Estudio uni y multivariante para SLE en función del tratamiento recibido				
	Univariante		Multivariante	
	HR (IC 95%)	p- valor	HR (IC 95%)	p-valor
RQT				
RT exclusiva	0,66 (0,34-1,29)	0,2	0,70 (0,36-1,37)	0,30
QT-RT secuencial	0,89 (0,58-1,35)	0,6	0,86 (0,56-1,31)	0,49
Estudio uni y multivariante para SG en función del tratamiento recibido				
	Univariante		Multivariante	
	HR/ IC 95%	p- valor	HR/ IC 95%	p-valor
RQT				
RT exclusiva	1,02 (0,56-1,86)	0,92	1,11 (0,61-2,03)	0,71
QT-RT secuencial	1,28 (0,85-1,92)	0,23	1,25 (0,83-1,89)	0,27
Abreviaturas: SLE: supervivencia libre de enfermedad. SG: supervivencia global.				

No hubo diferencias significativas en el patrón de recidivas según el tipo de tratamiento recibido (Tabla 29). En el grupo tratado con radioterapia exclusiva la forma de recidiva más frecuente fue la local dentro del campo de irradiación, en el grupo de RQT concomitante la sistémica y la local dentro del campo de irradiación y en el grupo de tratamiento secuencial la local dentro del campo de irradiación (p-valor = 0,253).

Tabla 29. Patrón de recaída según el tipo de tratamiento			
Tipo de recidiva	Tipo de tratamiento		
	RT exclusiva	RQT concomitante	QT-RT secuencial
No recidiva	6 (35,3%)	17 (19,3%)	17 (34,7%)
Local dentro del campo RT	5 (29,4%)	24 (27,3%)	14 (28,6%)
Local fuera del campo RT	1 (5,9%)	3 (3,4%)	1 (2%)
Local y sistémica	5 (29,4%)	20 (22,7%)	7(14,3%)
Sistémica	0	24 (27,3%)	10(20,4%)

En lo que se refiere a la aparición de neumonitis, que veremos más ampliamente posteriormente, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En el grupo de radioterapia exclusiva no hubo ningún caso de neumonitis grave, grado 3 o mayor, mientras que hubo un caso de mortalidad por neumonitis en el grupo de RQT concomitantes y 3 en el secuencial.

La neumonitis leve grado 1 y 2, fue más frecuente en el grupo de radioterapia exclusiva 41,2%, que en el grupo de RQT concomitante, 25,3%, o en el secuencial, 29,4%.

Sí que hubo diferencias estadísticamente significativas en la aparición de esofagitis entre los tres grupos, así como en la necesidad de ingreso hospitalario.

Así, en el grupo tratado con RT exclusiva el 47,1% de los pacientes no presentaron ningún grado de esofagitis y no hubo ningún caso de esofagitis grado 3, mientras que en el grupo tratado con RQT concomitante, sólo el 25,3% no presentaron esofagitis, y el 11,5% tuvieron esofagitis grado 3, en el grupo de tratamiento secuencial estos porcentajes fueron del 55,1% y del 2% respectivamente (p-valor=0,009) (Tabla 30).

Tabla 30. Esofagitis en función del tipo de tratamiento

	RT exclusiva	RQT Concomitante	QT-RT Secuencial
Disfagia grado 0	8 (47,1%)	22 (25,3%)	27 (55,1%)
Disfagia grado 1	7 (41,7%)	33 (37,9%)	15 (30,6%)
Disfagia grado 2	2 (11,8)	22 (25,3%)	6 (12,2%)
Disfagia grado 3	0	10 (11,5%)	1 (2%)

Requirieron ingreso por toxicidad de los tratamientos el 27,3% de los pacientes tratados de forma concomitante, el 8,2% de los que recibieron tratamiento secuencial, y el 5,9% de los tratados con RT exclusiva (p-valor=0,00).

TOXICIDAD

El tercer objetivo de esta tesis es analizar la toxicidad pulmonar y esofágica, en los pacientes que recibieron tratamiento radioterápico con intención radical. Se incluyen para analizar este apartado, los pacientes de cualquier histología y estadio que hubieran recibido una dosis mayor o igual a 60 Gy, es decir 201 pacientes. En 10 de ellos no se pudieron recoger los datos

dosimétricos y fueron excluidos para el análisis de los factores dosimétricos.

Factores clínicos y dosimétricos asociados a toxicidad pulmonar

Para el análisis univariante se han estudiado como factores que influyen en el desarrollo de neumonitis grado 1 en adelante las siguientes variables siguientes factores: Edad, ECOG, tratamiento con inhibidores del enzima

Tabla 31. Análisis univariante de factores clínicos asociados a neumonitis			
Toxicidad pulmonar			
Variable	No (n = 134)	Si (n = 67)	p-valor
Edad*	64,5 (58 ; 73)	68 (58 ; 74)	0,290
Sexo			0,226
Hombre	109 (64,9)	59 (35,1)	
Mujer	25 (75,8)	8(24,2)	
ECOG			0,169
0	55 (70,5)	23 (29,5)	
1	77 (65,8)	40 (34,2)	
2	2 (33,3)	4 (66,7)	
IECA			0,895
No	111 (66,9)	55 (33,1)	
Si	23 (65,7)	12 (34,3)	
Localización			0,052
Superior/medio	106 (70,2)	45 (29,8)	
Inferior	27 (55,1)	22 (44,9)	
FEV1 (%)*	73 (51 ; 86)	75 (61,5 ; 91,5)	0,443
Quimioterapia			0,718
No	18 (64,3)	10 (35,7)	
Quimioterapia			
Qt.	80 (69,0)	36 (31,0)	
Concomitante			
Qt. Secuencial	36 (63,2)	21 (36,8)	
INE			0,002
No	66 (78,6)	18 (21,4)	
Si	68 (58,1)	49 (41,9)	
Dosis total*	66 (66 ; 66)	66 (64 ; 66)	0,855
* mediana (p25 ; p75)			

convertidora de la angiotensina (IECA), función pulmonar según porcentaje teórico de FEV1, localización, tipo de tratamiento: RT exclusiva, RQT concomitantes, o tratamiento QT-RT secuencial, la irradiación o no ganglionar electiva y la dosis total de irradiación recibida.

Los resultados del estudio univariante de estos factores pueden verse en la

tabla 31.

Como puede apreciarse, sólo hubo un patrón estadísticamente diferente en incidencia de neumonitis entre los pacientes con tumores localizados en el lóbulo inferior frente a los que tenían tumores localizados en los lóbulos

superior y medio y entre los pacientes en los que se realizó irradiación ganglionar electiva frente a los que no.

Mediante el coeficiente S de Spearman se analizó que factores dosimétricos se correlacionan mejor con la aparición de neumonitis. Este coeficiente oscila entre 0 y 1. De 0,00 a 0,19 se considera que la correlación es muy baja, entre 0,2 y 0,39 es baja, entre 0,4 y 0,59 es moderada, entre 0,6 y 0,79 es buena y de 0,8 a 1 es muy buena. De forma significativa, las dosis altas, de 20 Gy o mayores recibidas en la suma de los dos pulmones se correlacionan mejor con la presencia de algún grado de neumonitis que las dosis bajas de 5 o 10 Gy (Tabla 32), aunque con un índice de Spearman bajo.

Tabla 32. Correlación S de Spearman entre dosis recibidas por los dos pulmones y neumonitis

		Vp5	Vp10	Vp20	Vp30	Vp40	DMp
Neumonitis	Coef.	0,124	0,134	0,163	0,222	0,229	0,201
	p-valor	0,088	0,064	0,024	0,002	0,001	0,005

El índice Rho de Spearman es ligeramente mayor para los datos dosimétricos del pulmón homolateral al tumor que para la suma de los dos pulmones (Tabla 33).

Tabla 33. Correlación S de Spearman entre dosis recibidas por el pulmón homolateral y neumonitis

		Vp5h	Vp10h	Vp20h	Vp30h	Vp40h
Neumonitis	Coef.	0,203	0,229	0,227	0,229	0,246
	p-valor	0,005	0,002	0,002	0,002	0,001

La correlación entre neumonitis y la dosis recibida por el pulmón contralateral al tumor es menor, siendo sólo significativa la relación entre

el volumen de pulmón contralateral que recibe dosis de 30 y 40 Gy y neumonitis (Tabla 33).

Tabla 34. Correlación S de Spearman entre dosis recibidas por el pulmón contralateral y neumonitis

		Vp5c	Vp10c	Vp20c	Vp30c	Vp40c	DMp
Neumonitis	Coef.	0,094	0,099	0,134	0,167	0,152	0,136
	p-valor	0,196	0,175	0,064	0,02	0,036	0,061

Dado el número limitado de variables que podrían utilizarse en el modelo predictivo, y para estudiar la importancia de preservar el pulmón contralateral de dosis de irradiación, en el análisis univariante de factores dosimétricos asociados a neumonitis, se eligieron: el volumen de ambos pulmones menos el planning target volumen (PTV) que recibe 20 Gy o más, V20p, el volumen de pulmón contralateral que recibe 20 Gy o más V20pc, el volumen de pulmones y pulmón contralateral que recibe 5 Gy o más V5p y V5pc respectivamente y la dosis media en ambos pulmones (DMp).

Entre estos factores dosimétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de neumonitis en función de V20p y la DMp (tabla 35).

Tabla 35. Análisis univariante de factores dosimétricos asociados a toxicidad pulmonar

Variable	n	No	n	Si	p-valor
V20p	128	24,6 (0,7)	64	27,2 (9,6)	0,052
Vp20c*	128	9,0 (5,5 ; 13,9)	63	11,0 (6,3 ; 18,8)	0,092
V5p	127	49,4 (1,2)	64	51,9 (2,2)	0,282
Vp5c	127	39,2 (1,3)	63	42,3 (2,3)	0,220
DMp*	128	14,2 (11,6 ; 16,5)	64	16,0 (12,7 ; 18,5)	0,021
*Mediana (p25;p75). Test de rangos de Wilcoxon					

Para buscar el modelo predictivo de toxicidad pulmonar se incluyeron todas las variables que en el estudio univariante mostraron un p-valor < 0,1, que fueron: localización, irradiación ganglionar electiva, V20p y DMp. Además se incluyó la edad porque aunque no fue significativa en este

estudio, lo es en la mayoría de estudios de la literatura. El hecho de que los pacientes tratados con RT exclusiva, que desarrollan menos toxicidad, tuvieran mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad, puede ser la causa de la ausencia de significación de la edad en este estudio.

Logistic regression

Number of obs = 200

LR chi2(3) = 15.47

Prob > chi2 = 0.0015

Pseudo R2 = 0.0606

Log likelihood = -119.79973

toxicidad_pulmonar	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Edad	1.012576	.0156034	0.81	0.417	.9824513 1.043625
INE	3.028502	1.025288	3.27	0.001	1.559756 5.880293
Localizacion_2	2.09289	.7533626	2.05	0.040	1.033584 4.237867
_cons	.0919347	.0980067	-2.24	0.025	.0113778 .7428488

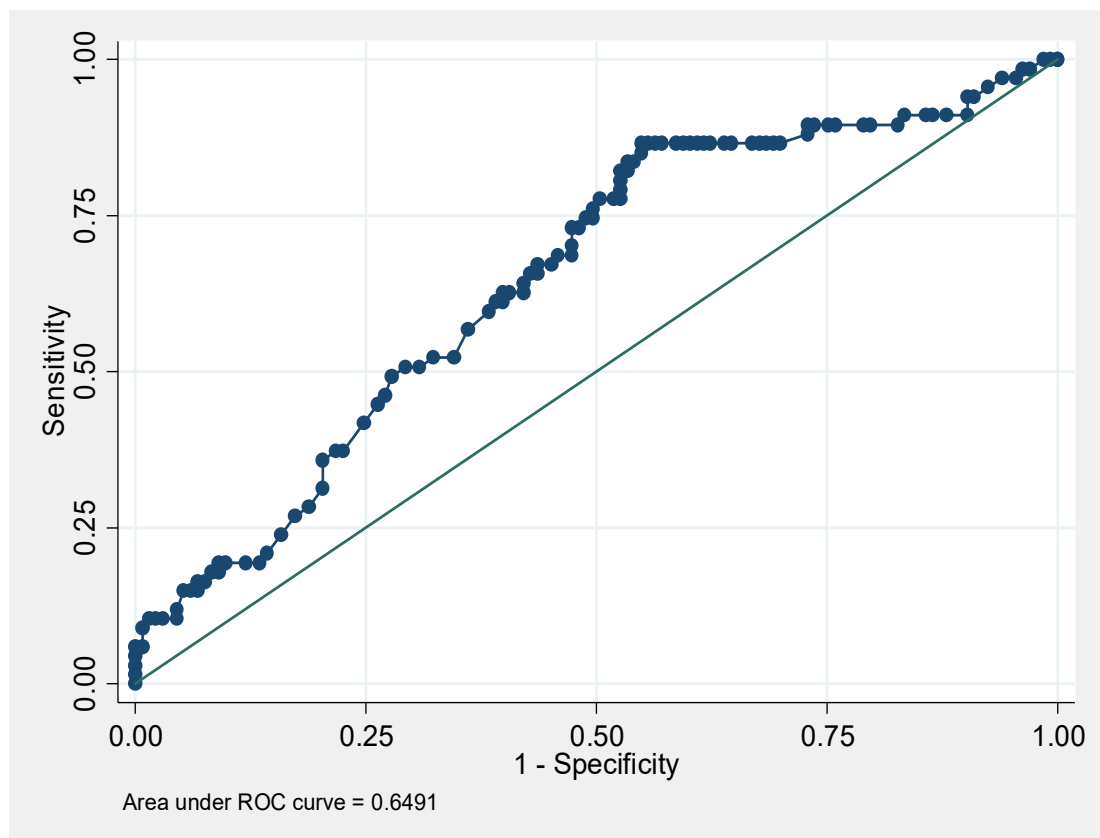
- Calibración del modelo

Hosmer-Lemeshow chi2(1) = 2.04

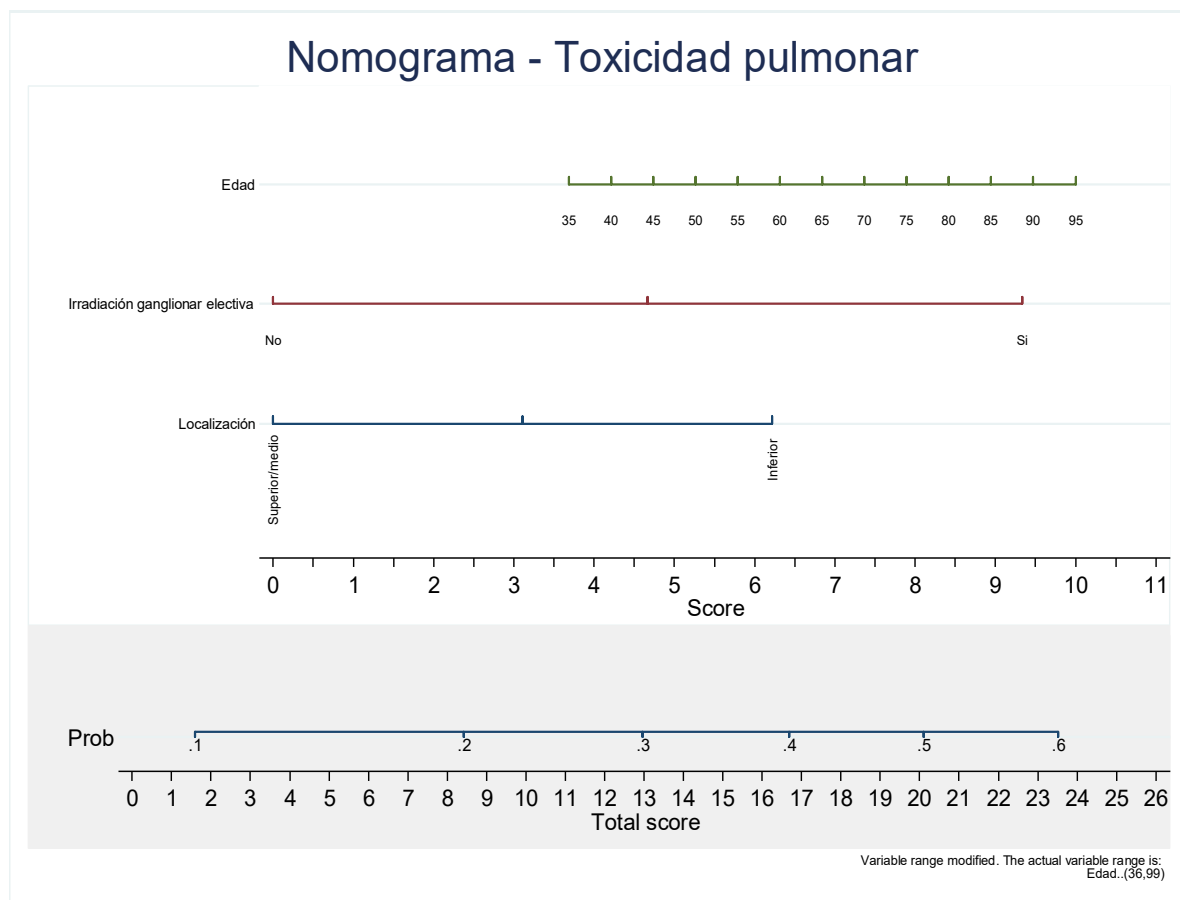
Prob > chi2 = 0.1529

- Discriminación del modelo

Area under ROC curve = 0.6491



Con estos datos se obtiene el siguiente nomograma predictivo de toxicidad:



Las puntuaciones para cada factor de riesgo serían

Localización

Superior/medio -> 0.0 points

Inferior -> 6.2 points

INE

No -> 0.0 points

Si -> 9.3 points

Edad

35 años -> 3.7 points

40 años -> 4.2 points

45 años -> 4.7 points

50 años -> 5.3 points

55 años -> 5.8 points

60 años -> 6.3 points

65 años -> 6.8 points

70 años -> 7.4 points

75 años -> 7.9 points

80 años -> 8.4 points

85 años -> 8.9 points

90 años -> 9.5 points

95 años -> 10.0 points

Factores clínicos y dosimétricos asociados a toxicidad esofágica

Los factores analizados en el estudio univariante como posibles modificadores de la incidencia de esofagitis son: edad, ECOG, el tipo de tratamiento, radioterapia exclusiva, RQT concomitantes o QT-RT secuencial, la realización o no de irradiación ganglionar electiva y la dosis total. Los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa al desarrollo de esofagitis fueron el tipo de tratamiento empleado y la dosis total recibida (Tabla 36).

Tabla 36. Análisis univariante de factores clínicos asociados a esofagitis			
Toxicidad esofágica			
Variable	No (n = 141)	Si (n = 60)	p-valor
Edad*	65,7 (0,9)	63,5 (1,2)	0,158
ECOG			0,488
0	51 (65,4)	27 (34,6)	
1	85 (72,6)	32 (27,4)	
2	5 (83,3)	1 (16,7)	
Quimioterapia			<0,001
No Quimioterapia	25 (89,3)	3 (10,7)	
Qt. Concomitante	67 (57,8)	49 (42,2)	
Qt. Secuencial	49 (86,0)	8 (14,0)	
INE			0,203
No	63 (75,0)	21 (25,0)	
Si	78 (66,7)	39 (33,3)	
Dosis total*	65,6 (0,2)	64,4 (0,4)	0,002
* Media (desviación típica)			

Se realizó el coeficiente S de Spearman para ver que factores dosimétricos se correlacionaban mejor con la incidencia de esofagitis, fueron estadísticamente significativos, el volumen de esófago que recibía 10 Gy (Ve10), el Ve20, Ve30, Ve40, Ve50, Ve60, mientras que el Ve70, la dosis media esofágica, y la dosis máxima recibida en esófago no lo fueron (Tabla 37). De ellos el que presentó mejor coeficiente de correlación fue el Ve50.

Tabla 37. Coeficiente S de Spearman de correlación entre factores dosimétricos y esofagitis

		Ve10	Ve20	Ve30	Ve40	Ve50	Ve60	Ve70	Dosis max.	DMp
Disfagia	Coef.	0,204	0,228	0,246	0,247	0,339	0,279	0,055	0,113	0,030
	p-valor	0,005	0,001	0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	0,453	0,118	0,681

El estudio univariante de factores dosimétricos asociados a esofagitis reflejó unos resultados similares (Tabla 35).

Tabla 35. Análisis univariante de factores dosimétricos asociados a esofagitis

Toxicidad esofágica					
Variable	n	No Mediana (p25;p75)	n	Si Mediana (p25;p75)	p-valor*
Dosis máxima Esófago	134	65,5 (58,8 ; 68,0)	57	66,4 (64,9 ; 67,3)	0,232
Ve10	134	55,0 (45,5 ; 65,1)	57	62,0 (52,3 ; 70,8)	0,008
Ve20	134	49,7 (39,6 ; 61,1)	57	56,0 (47,6 ; 67,2)	0,006
Ve30	134	46,1 (34,5 ; 57,0)	57	53,0 (42,0 ; 65,3)	0,004
Ve40	134	42,7 (30,0 ; 52,7)	57	50,0 (32,5 ; 61,2)	0,001
Ve50	141	26,0 (6,3 ; 38,0)	60	39,7 (28,3 ; 47,6)	< 0,001
Ve60	141	8,6 (0,0 ; 25,6)	60	23,4 (6,2 ; 35,4)	< 0,001
Ve70	134	0 (0 ; 0)	57	0 (0 ; 0)	0,931
DMp	135	15,0 (11,8 ; 17,6)	57	14,7 (12,2 ; 16,5)	0,983
*Test de rangos de Wilcoxon					

Para el modelo predictivo de esofagitis, se incluyeron las variables clínicas y dosimétricas con p valor < 0,1, es decir el tipo de tratamiento, la dosis total, el Ve50, Ve10, Ve20, Ve30, Ve40, Ve60. Llama la atención que el riesgo de esofagitis disminuya cuando la dosis prescrita sobre volumen tumoral es mayor, probablemente esto es debido a que dosis más altas se prescriben a tumores de menor tamaño y más alejados de la médula, por lo que es muy probable que el esófago recibiera menos dosis en estos casos. El modelo final fue el siguiente:

Logistic regression

Log likelihood = -99.271681

Number of obs = 201

LR chi2(4) = 46.51

Prob > chi2 = 0.0000

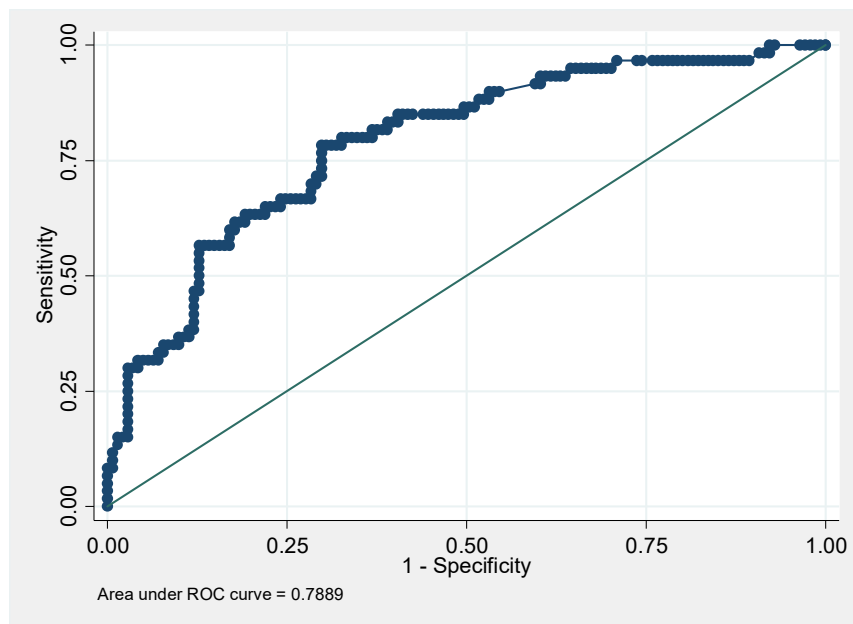
Pseudo R2 = 0.1898

toxicidad_esofagica	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Ve50	1.03923	.0112659	3.55	0.000	1.017382 1.061547
QTconcomi					
No quimioterapia	.1869133	.1312394	-2.39	0.017	.0472038 .7401222
Qt secuencial	.2363407	.1052418	-3.24	0.001	.0987417 .565687
Dosistotal	.8098381	.0540843	-3.16	0.002	.7104794 .9230919
_cons	195221.4	843479.5	2.82	0.005	41.00155 9.30e+08

- Calibración del modelo

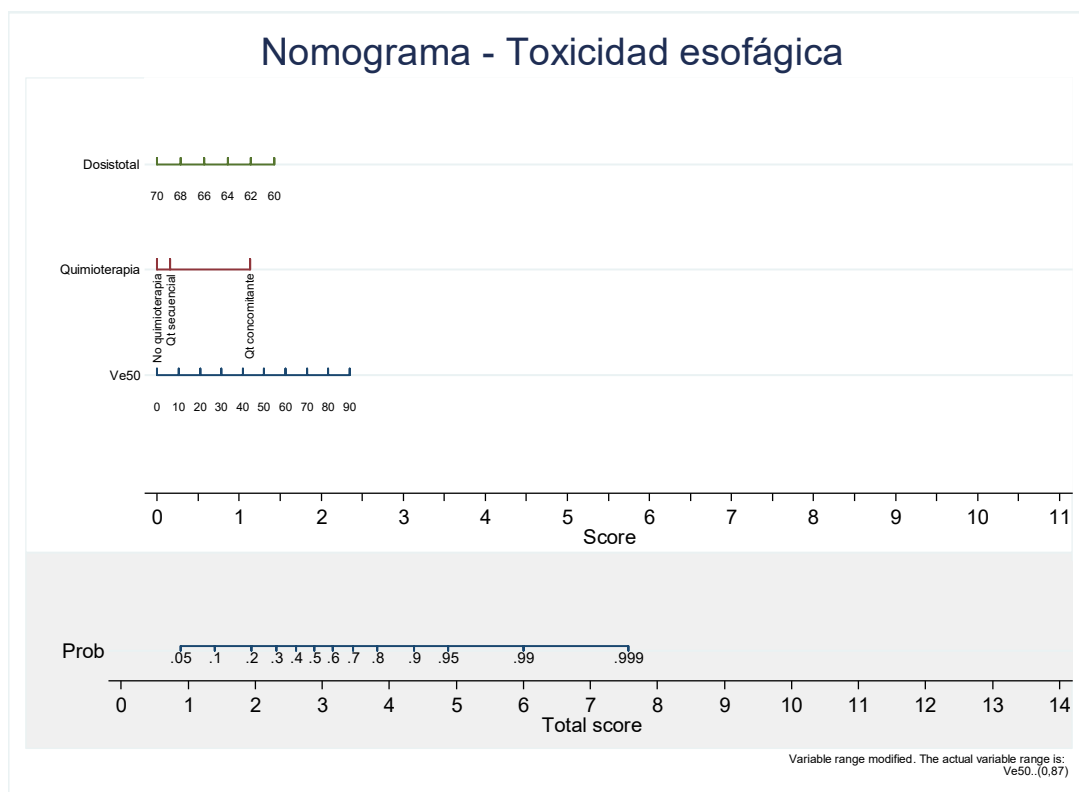
Hosmer-Lemeshow chi2(3) = 1.14

Prob > chi2 = 0.7674



- Discriminación del modelo

Area under ROC curve = 0.788



Las puntuaciones para cada valor del modelo serían:

Ve50

0 -> 0.0 points
10 -> 0.3 points
20 -> 0.5 points
30 -> 0.8 points
40 -> 1.0 points
50 -> 1.3 points
60 -> 1.6 points
70 -> 1.8 points
80 -> 2.1 points
90 -> 2.3 points

QTconcomi

No Qt -> 0.0 points
Qt secu. -> 0.2
points
Qt conc. -> 1.1
points

Dosistotal

70 -> 0.0 points
68 -> 0.3 points
66 -> 0.6 points
64 -> 0.9 points
62 -> 1.1 points
60 -> 1.4 point

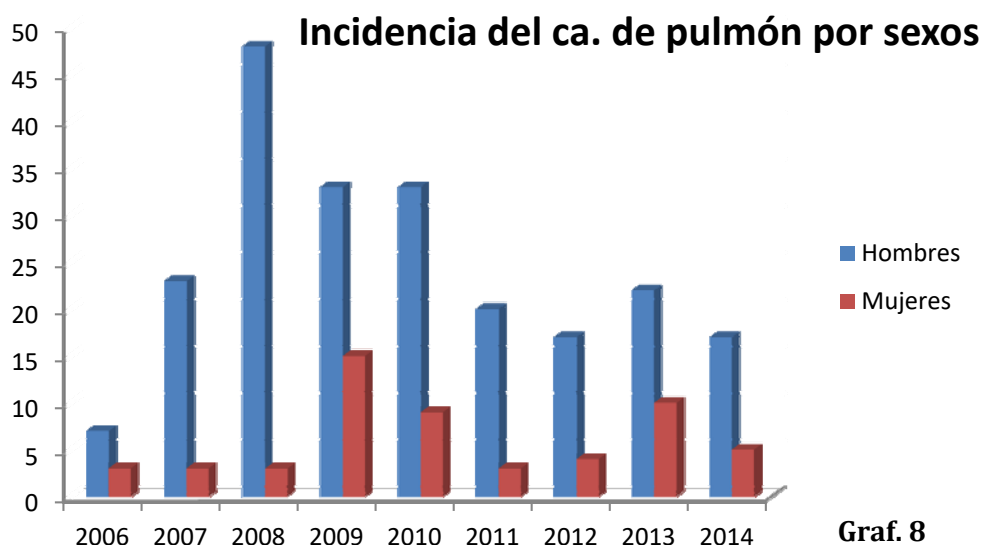
DISCUSIÓN

Estudio descriptivo

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los pacientes tratados con radioterapia de cualquier modalidad con intención radical entre enero de 2006 y diciembre de 2014 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de La Princesa.

La muestra se caracteriza por el alto índice de tabaquismo y de varones. Únicamente 7 de los 275 pacientes no habían fumado nunca, mientras el resto eran o habían sido fumadores en alguna ocasión. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo sólo se pudo calcular el IPA en un 14% de los pacientes, y de éstos el 89% eran grandes fumadores con un IPA mayor o igual a 30. Este alto índice de tabaquismo explica también el alto porcentaje de pacientes con función pulmonar alterada en el momento del diagnóstico, hasta el 50%.

A pesar de que el consumo de tabaco ha disminuido de forma considerable en varones, del 65% en 1978 al 26% en 2015, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, no ha ocurrido lo mismo en mujeres donde ha subido del 17% en 1978 al 20,1%, lo que hace que la tasa hombre:mujer se esté igualando en España. En relación con Europa, ocupamos el 9º lugar en la incidencia de tabaquismo por debajo de países como Grecia, Bulgaria, Croacia y Francia.



El ratio hombre:mujer de incidencia de cáncer de pulmón en España pasó de 9,6, en el periodo 1993-1997 a 6,3 entre 2003-2007. Globalmente, en la población estudiada aquí, el ratio hombre:mujer es de 4:1, similar al que presenta España en la actualidad. Sin embargo, en nuestra muestra, es difícil de apreciar la tendencia a la disminución de la incidencia de cáncer de pulmón en varones, y el aumento en mujeres, siguiendo el patrón de la incidencia de tabaquismo(Grafico 8). Probablemente esto es debido a la variabilidad de los pacientes tratados en los años del estudio, en relación a la disponibilidad de los Aceleradores Lineales en el Servicio.

El tabaquismo se asocia con el cáncer de pulmón de cualquier histología, pero esta asociación es más frecuente con la histología escamosa que con el adenocarcinoma(297). Por histología, en nuestra muestra, el tumor más frecuente fue el epidermoide, 42,5%, aunque se observa una tendencia a un incremento de los adenocarcinomas, como está ocurriendo en otros países Europeos, siendo en Estados Unidos ya el adenocarcinoma el más frecuente. Las razones de este cambio, se han atribuido a los cambios en el hábito tabáquico, como el uso de cigarrillos con filtro que es posible que altere la distribución y la dosis de los carcinógenos inhalados e

incrementen el nivel de los nitratos en cigarrillos(298). Otro motivo del aumento del adenocarcinoma es la mejoría en la precisión del diagnóstico patológico por la utilización de marcadores inmunohistoquímicos en tumores de morfología indeterminada que de otra forma hubieran sido clasificados como carcinomas de célula grande. En otras poblaciones, el incremento de tumores en no fumadores y en mujeres, también podría explicar el incremento de adenocarcinomas, pero en la estudiada en esta tesis, el porcentaje de fumadores sigue siendo muy alta. En lo que se refiere al pronóstico, la histología no ha sido un factor pronóstico independiente en la mayoría de los estudios, aunque algunos le dan al carcinoma epidermoide un peor pronóstico en comparación con el adenocarcinoma. En el presente estudio encontramos una tendencia a una peor supervivencia actuarial a 5 años, en pacientes con ca. epidermoide, 19,5% vs 35,2% en adenocarcinoma. Esto puede ser debido a la mayor asociación del carcinoma epidermoide con el tabaquismo, que condiciona mayor comorbilidad y muerte por otra causa, (11,1% en epidermoides, 4,7% en adenocarcinoma en nuestros pacientes) más que por la histología en sí, siendo el estadio el principal factor pronóstico(299).

En cuanto a la estadificación tumoral, llama la atención el bajo porcentaje de pacientes estadificados con PET solo el 36,7%. Desde la introducción en los años 80 de la PET en la práctica clínica, su uso se ha extendido, especialmente desde la fusión de las tecnologías PET y TAC, siendo considerada, actualmente, una prueba necesaria para la correcta estadificación del cáncer de pulmón. En el Sistema Nacional de Salud Pública, la primera PET comenzó a funcionar en 2001, en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, desde entonces ha aumentado de forma considerable el número de Hospitales que disponen de esta tecnología, no así el Hospital Universitario de La Princesa. A pesar de que estaba establecido que los pacientes serían remitidos a otro centro para realizar esta prueba, el retraso importante del tratamiento, que a veces suponía solicitar una PET,

fue lo que probablemente hizo que en muchas ocasiones no se hiciera. En los últimos años, gracias al esfuerzo del equipo multidisciplinar implicado en el tratamiento del cáncer de pulmón, se consiguió que hasta el 77,2% fueran estadificados con PET. La no utilización de la PET, ha podido suponer una infraestadificación de hasta un 10% de los pacientes, así como un mayor uso de técnicas invasivas para estadificar a los pacientes(67). Igualmente, disponer de una PET hubiera mejorado la precisión a la hora de definir la extensión tumoral, especialmente en el caso de atelectasias obstructivas o consolidaciones(69). Sin embargo, no ha habido diferencias estadísticamente significativas en el número de recidivas o en el patrón de recidiva entre los que fueron estadiados con PET y los que no.

En general, al un 10% de los tumores de pulmón son estadio I, el 20% estadio II, el 30% estadio III y el 40% estadio IV. En nuestra muestra, sin embargo, estos porcentajes varían, dado que sólo se incluyeron en el estudio pacientes que iban a ser tratados con intención radical pero se excluyéndose los pacientes oligometastásicos, por lo que no hay estadios IV. Por otra parte el hecho de que en nuestro servicio no se realizaran técnicas de estereotaxia, hace que el porcentaje de pacientes en estadio inicial sea muy bajo y que la mayoría presenten tumores localmente avanzados, siendo el 87,3% estadio III. Un 6% de los pacientes habían tenido un tumor pulmonar previo, tratado con intención radical y presentaban ahora un segundo tumor pulmonar o una recidiva considerada apta para tratamiento radical, lo que demuestra, en general, la efectividad de los tratamientos en estadios precoces.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CARCINOMA NO MICROCÍTICO ESTADIO III NO QUIRÚRGICO

Irradiación ganglionar electiva vs irradiación de volumen tumoral

El estudio RTOG 73-01 estableció como estándar la dosis de 60 Gy y la irradiación del volumen tumoral y ganglionar electiva en el cáncer de

pulmón. El patrón de recidivas en los ensayos de la RTOG reforzó la idea de que era necesario realizar irradiación ganglionar electiva(300). Desde entonces se han producido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón como la mayor precisión para evaluar el mediastino con PET, EBUS/EUS, la incorporación de TC y PET en la planificación de la irradiación, la combinación con quimioterapia, etc que han hecho cuestionarse la necesidad de la irradiación de ganglios no afectos. Por otra parte, a pesar de estas mejoras, la recidiva locorregional sigue siendo la forma más frecuente de recidiva. Éste es uno de los principales motivos por los que la irradiación ganglionar electiva está en deshuso, ya que si no se puede alcanzar una dosis lo suficientemente alta en el volumen tumoral conocido, comprometer aún más esta dosis aumentando el área de tratamiento, difícilmente podría mejorar el control local. Además, aunque en la estadificación clínica con TC la presencia de metástasis ganglionares ocultas, puede llegar a 36%(301), la incorporación del PET ha mejorado la precisión de la estadificación mediastínica alcanzado una sensibilidad del 93% y un especificidad del 95%(302), aunque otros autores siguen encontrando sensibilidades bajas del PET para la detección de metástasis ganglionares ocultas 61%(303).

Distintos estudios han mostrado unos porcentajes bajos de recidiva ganglionar fuera del campo de irradiación aislada cuando la irradiación se limita al volumen tumoral, entre 0 y el 8%. Rosenzweig and cols. tienen un 6,1% de recidivas fuera del campo de irradiación y un 49% en el campo irradiado(203), Beldebros un 3%(304), Senan un 0%, aunque este autor incluye la irradiación electiva el hilio homolateral en N2 y en T4N0(305), Rajpara y cols., describen porcentajes mucho más altos, del 27%, aunque el porcentaje de recidiva local dentro del campo irradiado siguen siendo más altas, del 36%(306). Uno de los motivos de estos porcentajes bajos de recidiva fuera del campo de irradiación, podría ser la radiación incidental que llega a estas áreas.

Sin embargo, algunos autores todavía siguen considerando que en algunos casos hay que considerar la irradiación electiva. Los análisis dosimétricos de las recaídas aisladas fuera del campo de irradiación, indican una relación dosis respuesta y un corte crítico entre 40—50 Gy. En un informe de la IAEA se considera que la mayoría de trabajos que reflejan bajas tasas de recidiva ganglionar fuera del campo irradiado, recogen pacientes que participaban en estudios de escalada de dosis en los que las dosis incidentales en áreas fuera del PTV pueden ser más altas(208). Por otro lado, las técnicas de IMRT reducen la dosis incidental en áreas no afectas e hipotéticamente podrían reducir el control tumoral en estas áreas(307). Otros autores, como Kolodziejczyk y cols., consideran que porcentajes de recidiva ganglionar fuera del campo RT del 10% son significativos y que la irradiación ganglionar electiva puede compensar las incertidumbres del diagnóstico y reducir estos porcentajes, de forma que no debería omitirse la irradiación ganglionar electiva en todos los casos hasta que no haya resultados concluyentes de estudios aleatorizados(308).

De los dos estudios aleatorizados diseñados para responder esta cuestión, uno de ellos ha demostrado mejor supervivencia global cuando no se realizaba INE, pero estos pacientes recibían dosis sobre volumen tumoral más alta hasta 74 Gy vs los 60-64 Gy que recibían los pacientes en los que se incluían en el campo de irradiación áreas ganglionares no afectas (206). El otro estudio, con dosis totales sobre volumen tumoral de 60 Gy en los dos brazos, no encuentra diferencias significativas ni en control locorregional ni en supervivencia global(207). Ninguno de los dos estudios encontró diferente toxicidad entre los dos grupos (Tabla 6 de la introducción).

En nuestro trabajo, se analizó la eficacia de la irradiación ganglionar electiva, en pacientes con estadio III, no microcíticos y no quirúrgicos. En este subgrupo, se realizó irradiación ganglionar electiva con dosis de 46 Gy

limitada al hilio homolateral y áreas ganglionares mediastínicas adyacentes a las afectas en 91 pacientes, un 58,7%. Entre los que no se realizó irradiación ganglionar electiva, el porcentaje de recidiva local dentro del campo de irradiación fue del 34,9%, las locales fuera del campo de irradiación un 1,6% y las recidivas locales y sistémicas simultáneas un 27%. No hubo diferencias significativas en este patrón de recaída con respecto a los que si se realizó INE, en los que la recidiva local dentro del campo de irradiación fue del 23,1%, la local fuera del campo de irradiación del 4,4% y las local y sistémica simultánea del 19,8%. Probablemente la falta de PET en la estadificación, hizo que se considerara la ganglionar electiva en un mayor número de pacientes y es posible, que el que no haya diferencias en el tipo de recaída entre los pacientes que tenían PET de estadificación y los que no, haya sido debido a la realización de INE.

Sin embargo, los pacientes en los que se realizó INE, presentan, en este trabajo, de forma significativa una mejor supervivencia libre de enfermedad, aunque sin diferencias en supervivencia global. Al tratarse de un estudio retrospectivo es difícil controlar todos los sesgos. Aunque estos datos se mantienen en el estudio multivariante, y aunque no hay diferencias en la distribución por estadios, ni por T, ni por N entre los dos grupos, muy probablemente, los pacientes en los que no se realizó irradiación ganglionar electiva, tenían volúmenes tumorales más amplios, y se omitió la inclusión de áreas no afectas porque se habría comprometido las dosis de tolerancia del pulmón. Esto explicaría que el control local fuera mejor en los pacientes en los que se realizó INE. No se recogió, en este trabajo, el volumen de GTV que probablemente habría aclarado esta cuestión.

Con los datos disponibles actualmente, a pesar de la disparidad en cuanto a la sensibilidad de PET en la estadificación del mediastino y a los porcentajes de recidivas ganglionares fuera del campo de irradiación, no

parece justificada la irradiación ganglionar electiva. La recidiva local dentro del campo de irradiación, como también reflejan nuestros datos, sigue siendo la foma más habitual de recaída de la enfermedad, y difícilmente la irradiación ganglionar electiva podría mejorar este problema. Aún así la INE podría tener algún papel en pacientes con GTV de menor tamaño, en los que el control local es mejor. En estos pacientes la dosis incidental que podría llegar a ganglios próximos de pequeño tamaño es menor; la precisión de la estadificación tanto clínica con PET como patológica, con EBUS y EUS disminuye, y se podría valorar INE, para intentar disminuir el porcentaje, en torno al 8% de recidivas aisladas fuera del campo de irradiación.

Estrategias de tratamiento: Radioterapia exclusiva, quimioradioterapia secuencial, radioquimioterapia concomitante

Como estamos viendo a lo largo de este trabajo, el carcinoma no microcítico de pulmón localmente avanzado es una enfermedad heterógena. No sólo debido a las diferencias en la histología, biología del tumor y opciones de tratamiento, sino también porque con frecuencia los pacientes tienen distintas comorbilidades que obligan a seleccionar cuidadosamente los tratamientos a utilizar. Los datos de varios estudios fase III y un meta-análisis indican que hay beneficio en supervivencia global cuando se añade quimioterapia a radioterapia, (HR 0,88 lo que supone una ganancia absoluta de supervivencia global a 5 años del 4%) (308). Otro meta-análisis posterior basado en datos individuales de pacientes, compara la quimioradioterapia secuencial con la concomitante. Encuentra que el HR a favor del tratamiento concomitante para supervivencia global es de 0,85, lo que se traduce en una mejoría absoluta a 5 años del 4,5%(187). Por todo esto, actualmente en pacientes en estadio III N2 el tratamiento estándar es la RQT concomitante. En algunos casos la cirugía puede formar parte de la multimodalidad terapéutica en estos pacientes, especialmente cuando la afectación N2 es microscópica o afecta solamente a 1 o 2 estaciones. En

nuestra serie fueron muy pocos los pacientes tratados con cirugía posterior por lo que este aspecto no se analizó.

En general, se acepta que la combinación de quimio y radioterapia de forma secuencial, puede aumentar la supervivencia por la disminución de la recaída a distancia, mientras que, cuando se combinan de forma concomitante mejora la supervivencia por un mejor control local, como reflejan los resultados del anteriormente mencionado metaanálisis de Aupérin en el que no hubo diferencias en la presencia de metástasis a distancia, pero si una mejor supervivencia en el grupo tratado con radioquimioterapia concomitante a expensas de un mejor control local(187). Por otro lado, otro meta-análisis analiza las diferencias en supervivencia entre el fraccionamiento convencional y el acelerado en cáncer de pulmón, encontrando una mejoría de la supervivencia global cuando se utiliza fraccionamiento acelerado con un HR de 0,88 con un beneficio global a 5 años del 2,5%(190).

En cualquier caso, parece que incluso en pacientes seleccionados, la mejoría de resultados en NSCLC localmente avanzado al sumar los tratamientos es pequeña, una ganancia en supervivencia global a 5 años menor del 7% a favor de radioquimioterapia concomitante respecto la radioterapia exclusiva.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, entre el tratamiento radioterápico exclusivo, la quimioradioterapia secuencial o la radioquimioterapia concomitante. Es más, llama la atención la tendencia a una mejor supervivencia libre de enfermedad y de forma mucho más discreta en supervivencia global, en los pacientes tratados con radioterapia exclusiva, a pesar de que estos pacientes tenían peor ECOG (hasta un 23% de pacientes tenían un ECOG grado 2 mientras que en el grupo de RT concomitante y secuencial no hubo pacientes con ECOG grado 2) y mayor edad media (74

años en el grupo de radioterapia exclusiva frente a 63 en el de radioquimioterapia concomitante y 68 en el de secuencial).

De Ruysscher y cols. se preguntan si los datos de pacientes seleccionados para ensayos podrían no ser extrapolables para la población general(310). En los ensayos, menos de un 10% de pacientes eran mayores de 75 años, ninguno de ellos tenía un ECOG mayor a 1, y el porcentaje de pacientes con ECOG grado 0 se incrementó del 40% en el meta-análisis que comparaba RT con tratamiento secuencial, al 50% en el que comparaba quimio radioterapia secuencial con radioquimioterapia concomitante. Igualmente, los pacientes con comorbilidades mayores eran excluidos. En general, se considera que los pacientes que mejor van a completar los tratamientos concomitantes son los pacientes jóvenes, con buen *performans status*, pérdida de peso menor al 5% y ausencia de comorbilidades.

En la población anciana, un reciente meta-análisis compara radioterapia exclusiva con radioquimioterapia, analizando pacientes de tres ensayos clínicos y una revisión sistemática. La supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes tratados con radioquimioterapia, HR 0,66, sin que hubiera mayor riesgo de neumonitis grado 3 o mayor, aunque sí mayor toxicidad hematológica. De nuevo, hay que reseñar, que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos eran pacientes mayores de 70 años con muy buen estado general por lo que sigue siendo dudoso que estos datos sean extrapolables a la población anciana en general(311). Aunque la mayoría de estudios fase III están en la línea de los resultados de este meta-análisis y los datos son favorables al tratamiento concomitante, Sause y cols. encuentran mejor supervivencia con radioterapia exclusiva que con quimio radioterapia secuencial (13,1 meses vs 10,9)(216). Además, en un estudio poblacional, aunque el tratamiento radioquimioterapia concomitante pasó de utilizarse en un tercio de los pacientes entre 2003-2005 a dos tercios en 2012, la mediana de supervivencia no cambió(312),

lo que sugiere que el beneficio de la radioquimioterapia sobre la radioterapia exclusiva, es menor en la población general de pacientes con NSCLC localmente avanzado, que en la población seleccionada para ensayos clínicos, probablemente por aumento de la toxicidad que ocasiona más interrupciones del tratamiento disminuyendo su eficacia, o mayor mortalidad. Otra prueba de que los pacientes de los ensayos clínicos tienen características clínicas más favorables que la población de pacientes diagnosticados de ca. no microcítico de pulmón en general, es la diferencia en toxicidad. Mientras que los estudios que comparan radioquimioterapia concomitante con secuencial, encuentran mayor toxicidad esofágica o hematológica(311) pero no pulmonar, en los estudios de toxicidad, la edad es siempre un factor predisponente para neumonitis grado III-IV e incluso mortalidad. En nuestra serie, fallecieron 4 (2,6%) pacientes por neumonitis, las edades de estos pacientes fueron 71, 77, 85 y 85 años, es decir todos ellos mayores de 70 años y todos habían recibido QT, 1 concomitante y 3 de forma secuencial.

En lo que se refiere al tipo de quimioterapia utilizada, en el meta-análisis de Aupérin, no hubo diferencias en supervivencia global o en recaída locorregional, cuando se utilizaba un sólo agente o doblete de platino, aunque con los dobletes de platino hubo mejor supervivencia libre de enfermedad que con un solo agente. Hasta la fecha, la quimioterapia a dosis plenas de regímenes como cisplatino o carboplatino etopósido es la más utilizada en Estados Unidos. En Europa, extrapolando los datos de pacientes metastásicos, en los que los regímenes que contienen taxol son más eficaces, el esquema carboplatino-taxol es el más utilizado. En nuestro estudio, la mayor parte de pacientes, (45%), que recibieron QT, fueron tratados con doblete tipo carboplatino taxol. No hubo diferencias en supervivencia global, según el tipo de quimioterapia utilizado. A 5 años fue del 30% y 20% con cisplatino etopósido y carboplatino etopósido, del 29,8% y 24,1% con cisplatino taxol y carboplatino taxol, del 66,7% y 30,9%

con cisplatino pemetrexed y carboplatino pemetrexed. Con cisplatino o carboplatino vinorelvina o con cisplatino carboplatino gemcitabina los resultados fueron peores, aunque no significativamente, con una supervivencia global a 5 años entre el 0% y el 16,7%. Aunque en el estudio PROCLAIM el esquema cisplatino-pemetrexed con RT concomitante no fue superior al estándar de cisplatino etopósido en supervivencia global, sí que hubo menos incidencia de toxicidad grado 3 a 4, por lo que se mantiene el interés en este esquema en tumores no escamosos(197). En pacientes con mal estado general también se han ensayado tratamientos menos tóxicos. Los inhibidores de tirosin quinasa, como erlotinib, en combinación con RT, después de inducción con carboplatino taxol, han conseguido resultados prometedores con porcentajes de respuesta de hasta el 67% y control local del 93%, con mediana de supervivencia local hasta 17 meses(313). En nuestro estudio, sólo 1 paciente fue tratado con erlotinib de forma concomitante y mantenimiento posterior manteniéndose sin evidencia de progresión 5 años después de finalizar el tratamiento radioterápico.

En resumen, hay que tener en cuenta que con radioterapia exclusiva la supervivencia global puede llegar al 20%, cifra nada desdeñable en esta patología y que por tanto, el no administrar tratamiento quimioterápico no implica que el tratamiento tenga un carácter paliativo, en los pacientes con mayor edad o morbilidad. En nuestra experiencia, la supervivencia global actuarial a 5 años para los pacientes tratados con radioterapia exclusiva es del 25,5%, mientras que para el grupo de radioquimioterapia concomitante es de 24,1% y para el grupo de tratamiento secuencial del 18,4%. Probablemente se deben utilizar herramientas de decisión compartida, en la práctica clínica para aconsejar a los pacientes sobre el tratamiento más adecuado(314).

Toxicidad

Toxicidad pulmonar

La toxicidad inducida por irradiación a nivel pulmonar, es la toxicidad limitante de dosis más importante en el tratamiento del carcinoma de pulmón. La neumonitis post radioterapia produce una inflamación aseptica del pulmón que causa tos, disnea, dolor torácico, fiebre y en los casos más severos depresión respiratoria y muerte. La incidencia de cualquier grado de neumonitis está ente el 13 y el 37%, mientras que la incidencia de neumonitis severa, grados III y IV, se ha descrito hasta en el 20% de pacientes y la mortalidad por neumonitis hasta en un 5%.

Se han realizado muchos esfuerzos para identificar los factores clínicos y dosimétricos que influyen en el desarrollo de la neumonitis. Sin embargo, los modelos predictivos propuestos tienen utilidad clínica limitada, debido fundamentalmente a que no están validados en poblaciones independientes, y a la omisión de factores clínicos y terapéuticos que podrían actuar como confusores. Dentro de los factores clínicos que pueden influir en el desarrollo de pneumonitis nos encontramos con:

- La edad: los pacientes de mayor edad tienen una pobre tolerancia a RT y ha sido considerado como un factor de riesgo en numerosos estudios. En la revisión sistemática de Vogelios la edad fue un factor significativo. Sólo en 4 de los 11 estudios incluidos en este meta-análisis, la edad fue un factor con significación estadística en el límite, pero fue ampliamente significativa en el resultado global de los estudios. Los pacientes de más edad, con frecuencia tienen mayor índice de comorbilidad lo que puede explicar en parte el mayor riesgo de neumonitis. El hecho de que no en todos los estudios la edad se comporte como un factor de riesgo para neumonitis, puede ser debido a la falta de consenso a la hora de definir el punto de corte para diferenciar pacientes jóvenes o mayores(254). Por ejemplo, Schild y

cols. encuentran que la edad mayor de 70 años es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonitis de grado 2 o mayor y de grado 3 o mayor(315), sin embargo, en el estudio de Jim y cols. no hubo diferencias en la incidencia de neumonitis grado III o mayor entre pacientes de 60 años o menor y los mayores de 60, pero no se analizó si había o no diferencias entre los mayores o menores de 70 años(316). Actualmente se considera que las variables continuas no deben ser dicotomizadas. En nuestro estudio la edad no fue un factor de riesgo para el desarrollo de neumonitis, esto puede ser debido a que estamos estudiando una población que ha recibido tratamientos muy heterogéneos y como hemos visto hay un grupo de pacientes de mayor edad que fue tratado con radioterapia exclusiva con muy buenos resultados en supervivencia y que, al no asociar quimioterapia, tuvieron menos riesgo de neumonitis. Por ello y por la relevancia que ha demostrado en la mayoría de los estudios, se decidió incluir la edad en el modelo predictivo final.

- El sexo. El efecto del sexo en la neumonitis producida por la irradiación no está claro. Las mujeres con frecuencia tienen volúmenes pulmonares más pequeños y más incidencia de enfermedades autoinmunes que pueden predisponer a un mayor riesgo de neumonitis. En un estudio, se asoció al riesgo de neumonitis de forma significativa el volumen absoluto que recibe menos de 5 Gy, al tener las mujeres un menor volumen pulmonar esta podría ser una causa del mayor riesgo de neumonitis(249), aunque por otra parte las mujeres suelen ser menos fumadoras y por tanto tiene mejor función pulmonar. Son tres los estudios que han encontrado un mayor riesgo de neumonitis en mujeres. En uno de ellos hay mayor riesgo de neumonitis con la combinación de factores: QT previa a tratamiento RT, quimioterapia, tratamiento una vez al día y sexo femenino; la combinación de menor riesgo es para no QT previa a RT, y subtipo histológico diferente del

escamoso(317). En el otro estudio las mujeres tenían un riesgo de neumonitis grado 3 o mayor del 15% y los hombres del 4%(318). En el tercer estudio, el sexo solo fue predictivo para neumonitis grado 2 con un OR favorable a varones de 0,3(264). Sin embargo en la mayoría de meta-análisis y revisiones sistemáticas el sexo no supone mayor riesgo de neumonitis(253,254,261,319). Nostros tampoco encontramos el sexo como un factor de riesgo para el desarrollo de neumonitis, el porcentaje de mujeres que presentaron algún grado de neumonitis fue del 24,1% y el de hombres del 35,1%, p: 0,226.

- El estatus fumador: La asociación entre tabaquismo y neumonitis es controvertido. En varios estudios, el tabaquismo, se ha considerado como un factor protector(254,320), por ejemplo Jin and cols. encuentran el tabaquismo como el único factor clínico que afecta el riesgo de desarrollar una neumonitis grado 3 o mayor, de forma que los pacientes que nunca habían fumado tenían una incidencia de neumonitis del 37% mientras que para los fumadores en el momento del diagnóstico la incidencia era del 14%. Se piensa que esto es debido a que el pulmón sano, bien perfundido, es más sensible al daño por radiación que el pulmón fibrótico o con mayor espacio no funcional. Por otra parte, el tabaco induce inmunosupresión que podría también explicar este fenómeno(321). En cualquier caso, esto no puede servir para animar a los pacientes a que fumen, dado el riesgo de insuficiencia respiratoria y sobretodo porque el tabaquismo es un factor de riesgo para disminuir la supervivencia. En este trabajo no se ha analizado la influencia del tabaco por el bajo número de no fumadores, y la dificultad de recoger retrospectivamente el índice paquetes-año.
- Función pulmonar: Se requiere una adecuada función pulmonar para el tratamiento óptimo del cáncer pulmonar y minimizar el riesgo de complicaciones. El valor predicho de FEV1, la capacidad vital forzada, y la capacidad de difusión de monóxido de carbono DLCO, han sido

usados como indicadores primarios de la función pulmonar. En los primeros ensayos de la RTOG uno de los criterios de exclusión era un FEV1 menor de 0,85 o de 0,75 posteriormente. Sin embargo no hay una evidencia consistente que apoye la asociación entre los parámetros de función pulmonar y el riesgo de neumonitis. Algunos estudios han relacionado el riesgo de neumonitis con FEV1(322), DLCO(323) o P02(324), mientras que otros estudios no han encontrado relación entre la función pulmonar y neumonitis(257,320). Incluso algún estudio encuentra un menor riesgo de neumonitis en pacientes con mala función pulmonar(325). Como comentábamos previamente, el pulmón dañado es menos susceptible al daño por radiación. En los pacientes con cáncer de pulmón podemos encontrar pulmón sano, pulmón temporalmente disfuncional o con mal funcionamiento debido a enfermedad pulmonar previa y pulmón no funcionante irrecuperable. Se ha visto que las zonas no recuperables son las menos afectadas por la irradiación porque ya no se pueden dañar más, mientras que las zonas sanas del pulmón pueden empeorar hasta en el 20% de los pacientes y las zonas susceptibles de recuperación pueden mejorar por ejemplo al desobstruir un bronquio ocupado por tumor. En este trabajo la función pulmonar medida por FEV1 no se asocia a mayor riesgo de neumonitis(326). La tomografía de emisión por fotón única, SPET, de ventilación perfusión permite conocer las áreas funcionales y dañadas del pulmón y podría ayudar a predecir mejor el riesgo de neumonitis(327).

- Localización tumoral: Nosotros hemos encontrado un mayor riesgo de neumonitis muy cercano a la significación estadística, en pacientes con tumores localizados en los lóbulos inferiores vs los superiores (44,9% vs 29,8%). Seppenwoolde y cols. describen resultados parecidos, con un riesgo de neumonitis del 40 vs 11% en los tumores localizados en el lóbulo inferior y en el superior, respectivamente y Yamada y cols.

sitúan estos porcentajes en un 70% y 20% respectivamente(328). Bradley, encuentra como mejor modelo predictivo de neumonitis la dosis media y la localización tumoral en el lóbulo inferior(329) y el meta-análisis de Vogelius también confirma la localización en lóbulos inferiores como un factor de riesgo(254). La explicación que se han dado a este hecho es que puede ser debido a que los lóbulos inferiores están mejor perfundidos y ventilados, por tanto mejor oxigenados. Otro posible motivo es que los lóbulos inferiores son más móviles lo que ocasiona que una mayor cantidad de pulmón se irradie a dosis bajas. Modelos experimentales en ratones, formulan que las células críticas o más sensibles a la radiación se localizan fundamentalmente en los lóbulos inferiores y en menor extensión en el ápex pulmonar(330).

- Tratamiento con IECA: En estudios preclínicos, se ha puesto de manifiesto la disminución del riesgo de neumonitis al utilizar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como captopril o enalapril(331,332). Estos trabajos están realizados en su mayoría con captopril y con una sola dosis de irradiación. La angiotensina II, además de elevar la presión arterial, estimula la síntesis de colágeno y promueve el crecimiento de de las células musculares de los vasos. Los IECAs impiden la acción de esta enzima, pero también inhiben el factor TGF beta 1, reducen la hipertensión pulmonar y suprimen el sistema renina angiotensina. En numerosos estudios retrospectivos, se ha observado que en pacientes con tratamiento incidental con IECA, que recibían radioterapia por cáncer de pulmón, disminuía la incidencia de neumonitis. Wang y cols. en un estudio univariante, afirman que los IECA suponen una disminución absoluta del riesgo de neumonitis sintomática del 10 al 15%, al ajustar por otros factores implicados en el desarrollo de neumonitis esta asociación tiene menos fuerza pero se mantiene en varones, o puede que esté mitigado por dosis altas en pulmón(333). Kharofa describe una incidencia de

neumonitis en 2 de 62 pacientes en tratamiento con lisinopril y en 11 de 100 que no tomaban IECA, $p=0,032$ (334). Otros estudios también han demostrado menor incidencia de neumonitis en pacientes tratados con SBRT y que tomaban IECAs(335,336). Sin embargo el ensayo de la NRG 0123, especialmente diseñado para estudiar esta cuestión, no pudo demostrar la utilidad de los IECAs para disminuir el riesgo de neumonitis. Esto fue debido fundamentalmente al bajo reclutamiento y el cierre precoz del estudio. De los 81 pacientes reclutados, sólo se aleatorizaron 33, de los cuales únicamente se pudo analizar a 20, 13 en el brazo de observación y 7 en el de captopril. La incidencia de neumonitis grado 2 fue del 23% 3 pacientes en el brazo de observación y 1 en el de captopril. Los autores concluyen que pesar de no haber podido demostrar el valor de estos fármacos, se sigue manteniendo el interés en la protección que pueden suponer los IECAs(273). En nuestro estudio, la incidencia de algún grado de neumonitis en los pacientes que tomaban IECA y los que no, fue similar, 34,3% vs 33,1%. Los IECA son fármacos fáciles de administrar y con pocos efectos secundarios a diferencia de lo que ocurre con otros radioprotectores como amifostina, por lo que es necesario continuar investigando su papel.

- Quimioterapia: En nuestro trabajo encontramos diferencias, aunque no fueron estadísticamente significativas, en la incidencia de neumonitis según el tratamiento recibido, de forma que entre los pacientes que presentaron algún grado de neumonitis, el 14,9% habían recibido RT exclusiva, el 31,3% tratamiento secuencial y el 53,7% radioquimioterapia concomitantes. La inclusión de quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón puede suponer un incremento del riesgo de neumonitis de hasta 7,6 veces(337). En general la mayoría de los estudios encuentran mayor riesgo de neumonitis con los tratamientos concomitantes, sin embargo, en dos modelos predictivos

la quimioterapia previa a la irradiación se ha comportado como un factor de riesgo para el desarrollo de neumonitis grado 2 o mayor(254,317). En cuanto al tipo de quimioterapia, la bleomicina y la gemcitabina se asocian claramente con mayor daño pulmonar(338). En el meta-análisis de Palma, la combinación de carboplatino-taxol en pacientes mayores de 65 años aumenta la dosis de neumonitis 3,3 veces. En otro trabajo también encuentran un mayor riesgo de neumonitis con docetaxel-cisplatino 18,4% que con vinorelbina-cisplatino, 9,5%(264). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en la incidencia de neumonitis según el tipo de quimioterapia utilizado. A pesar de que el esquema carbo-taxol, sigue siendo el más utilizado en combinación con RT, hay que tener en cuenta que en pacientes mayores puede tener más toxicidad pulmonar que el estándar cisplatino etopósido y valorar el beneficio que tendría su uso en estos pacientes.

En cuanto a los factores dosimétricos, el efecto dosis-volumen ha sido analizado en múltiples publicaciones. Uno de los primeros estudios fue el realizado por Graham en 1999, en el que el volumen de pulmón sano excluyendo PTV que recibe más de 20 Gy (V20) predice el riesgo de neumonitis. Cuando el V20 era < 22% no hubo casos de neumonitis, con dosis en V20 entre 22-31% hubo un 8% de neumonitis grado 2, con dosis de 32-35% comenzaron a aparecer casos de neumonitis grado 3 y con V20>35% se produjeron varias muertes por neumonitis. A partir de este estudio los grupos ECOG y SWOG eligen como dosis limitante en pulmón V20<35%. Estos primeros estudios definían pulmón sano como pulmón menos PTV; posteriormente se ha visto que hay diferencias entre la dosis media en pulmón y el V20 según se considere pulmón sano. En el estudio de la Universidad de Michigan, especialmente diseñado para resolver esta cuestión, se objetiva que lo que mejor predice el riesgo de neumonitis es el pulmón menos GTV(339) y esta es la definición que se está utilizando

actualmente en la mayoría de los ensayos clínicos. En nuestro trabajo, sin embargo, debido a su carácter retrospectivo y a que en muchos casos no estaba definido el GTV, se mantuvo la definición de pulmón menos PTV. En particular la dosis media en pulmón y el V20 han sido los factores que se han asociado con mayor frecuencia a la incidencia de neumonitis post radioterapia. En el informe QUANTEC se recomiendan como dosis limitantes en pulmón una dosis media entre 20 y 23 Gy y el $V20 \leq 30-35\%$. Otros autores han dado también importancia a las dosis bajas en pulmón, Wang y cols. encuentran diferencias en la incidencia de neumonitis grado 3 cuando el V5 es \leq de 42 Gy, sólo un 3% de neumonitis grado 3 que cuando es mayor de dicha dosis, 38%(249), Shy considera como umbral un $V5 \leq 69\%$ dado que por debajo de esta dosis el riesgo de neumonitis grado 3 es de un 7,1%, mientras que por encima es del 25%(261). En general se acepta, que reducir el volumen del pulmón normal irradiado es una medida efectiva para disminuir la morbilidad. El volumen de pulmón que se preserva de dosis por encima de 5 Gy se ha asociado con la disminución del riesgo de neumonitis en varios estudios(340,341). Otros autores han considerado que el pulmón es un órgano con unidades funcionales que se asocian en paralelo, de forma que dosis bajas de radiación a un volumen grande de pulmón podrían ser toleradas, mientras que dosis altas a un volumen pequeño podrían dañar unidades funcionales de forma progresiva hasta finalmente empeorar toda la función del pulmón(342), y consideran que la forma de la curva dosis-volumen puede tener más trascendencia que un punto aislado en el histograma. De esta forma si el $V20 < 25\%$, $V25 < 20\%$, $V35 > 15\%$ y el $V50 < 10\%$ la incidencia de neumonitis aguda es baja, sólo un 2% a 1 año. Zhang y cols. son de la misma opinión y encuentran como umbrales para mayor riesgo de neumonitis, $V10 > 34\%$, $V20 > 25\%$, 33% o 40% y $V30 > 18\%$. (319). Wang y cols. realizan un estudio sobre el volumen irradiado calculado según TC normal y el funcional visualizado por SPECT. Encuentran que el riesgo de neumonitis se asocia de forma similar a las

dosis bajas y medias, V5 a V40, en volumen pulmonar por TC, pero el riesgo de neumonitis se asocia más a las dosis altas recibidas en el volumen funcional calculado por SPETC, VF60(322). Un resumen de los valores dosimétricos restrictivos para pulmón descritos por diversos autores puede verse en la tabla 7 de la introducción.

En nuestro estudio, hemos encontrado, que dosis de 20 Gy o mayores, recibidos por el pulmón sano (considerado como pulmones menos PTV), se correlacionan mejor con el riesgo de neumonitis que las dosis bajas de 5 o 10 Gy, aunque el coeficiente de correlación es bajo, alrededor de 0,2. Las dosis recibidas por el pulmón contralateral no se correlacionaron de forma significativa con el riesgo de neumonitis, mientras que las dosis recibidas por el pulmón homolateral son las que mejor se asociaron con el riesgo de neumonitis. El coeficiente de correlación de Spearman más alto lo obtuvo el V40 del pulmón homolateral. Esto podría estar de acuerdo con la teoría de que el pulmón se organiza en paralelo y que dosis altas recibidas en un determinado volumen pulmonar estarían más implicadas en el desarrollo de una neumonitis severa que imposibilitara el funcionamiento de unidades funcionales que hubieran recibido menos dosis. No se analizó el impacto de dosis más altas, que es algo que se debería tener en cuenta para estudios posteriores dados estos resultados.

También son muchos los modelos predictivos de neumonitis que se han elaborado combinando factores clínicos y dosimétricos. En 2013 se presento un modelo predictivo basado en un meta-análisis de datos individuales de pacientes, para neumonitis r dica, STRIPE que dividía a los pacientes en tres grupos de riesgo en base al tipo de quimioterapia, la edad de los pacientes y dos factores dosimétricos el V20 y la dosis media pulmonar. En este modelo se definen tres grupos de riesgo de neumonitis:

- Alto riesgo: pacientes de edad mayor de 65 años tratados con quimioterapia tipo carboplatino- taxol.

- Riesgo intermedio los pacientes con 65 años o menos con dosis media en pulmones menos GTV de 10 Gy o mayor o de cualquier edad que recibían quimioterapia distinta de carbo-taxol, y V20 en pulmones menos GTV de 25 Gy ó más.
- Bajo riesgo pacientes de 65 años o menos que recibían carboplatino-taxol y dosis media en pulmones menos GTV menor de 10 Gy, o de cualquier edad tratados con otra QT y V20 en pulmones menos GTV de menos de 25 Gy.

El principal problema de este modelo es que no se pudieron incluir variables que en otros estudios se comportaron como factores predictivos de neumonitis como el estatus fumador, comorbilidades y función pulmonar, debido a que no estaban bien recogidas(253). Otro estudio reciente, valida este modelo e incluye otras variables como el estatus fumador, dándole mayor precisión al modelo(343).

Bradley y cols. validan un modelo previo, WUSTL, basado en la localización del tumor, la dosis máxima y D35, en una población de 324 pacientes que participaron en el ensayo RTOG 9311, pero este modelo predijo de forma pobre el riesgo de neumonitis esta población. En la población del ensayo el valor que más se asociaba a neumonitis fue la dosis que recibe el 15% de volumen (D15) con un índice de correlación de Spearman de 0,28, y el nuevo modelo que proponen esta constituido por dos parámetros: la dosis media en pulmones y la localización superior-inferior(329). Warner y cols. han publicado recientemente un nomograma predictivo de mortalidad precoz, en 180 días, en ca. de pulmón tratados con RQT, constituido por FEV1, GTV, N, y dosis máxima en esófago.

La tabla 36 resume las distintas variables encontradas en los modelos predictivos.

Tabla 36. Modelos predictivos de neumonitis	
Autor	Variables
Das 2007 (317)	Probabilidad de control tumoral, sexo, histología, tipo QT, esquema de tratamiento. Mayor riesgo: mujeres, QT previa a RT, tratamiento diario. Menor riesgo: No QT, histología distinta de escamosa.
Kocak 2007 (344)	DMP, dosis en pulmón perfundido según SPECT, función pulmonar previa a RT
Bradley 2007 (329)	DMP, localización tumoral
Appelt 2013 (345)	Dosis-respuesta de referencia: no co-morbilidades pulmonares, localización inferior, no tabaquismo, < 63 años, no QT secuencial D50 34,4 Gy γ 50 1,19.
Palma 2013 (253)	STRIPE: Alto riesgo: > 65 años con QT carbo-taxol Riesgo intermedio: \leq 65 años, QT carbo-taxol, DMP \geq 10 Gy \leq 65 años, QT no carbo-taxol V20 \geq 25 Gy Bajo riesgo: \leq 65, QT carbo-taxol, DMP < 10 Gy \leq 65, QT no carbo-taxol, V20 < 25%
Tsujino 2014 (341)	Volumen de pulmón que recibe menos de 5 Gy, grado de fibrosis en TC previo a RT
Mörst 2016 (343)	Escala STRIPE y estatus fumador
Abreviaturas: QT quimioterapia; DMP dosis media en pulmones; D50 probabilidad del 50% de control tumoral; γ 50 pendiente de la curva-dosis respuesta	

Para establecer el modelo predictivo de neumonitis en esta tesis, se partió de las variables que en el estudio univariante mostraron un p-valor $<0,1$, que fueron: localización, irradiación ganglionar electiva, V20 de ambos pulmones menos PTV y dosis media pulmonar. Además, como se explicó en el apartado de resultados se mantuvo la edad, porque ha sido un factor significativos en la mayoría de estudios, y el hecho de que en el análisis se hayan incluido también pacientes tratados con RT exclusiva, que tienen mayor edad y menos riesgo de neumonitis, ha podido minimizar el efecto de la edad. En el modelo final, las variables que se mantienen son irradiación ganglionar electiva la localización tumoral y la edad. Ningún factor dosimétrico fue significativo para mantenerlo en el modelo final.

No se pudieron estudiar factores predictivos de muerte por neumonitis por el bajo número de eventos, 4. Todos eran varones, sus edades fueron, 79, 85 77 y 71 años, tres recibieron tratamiento secuencial, carbo-gemcitabina, carbo-taxol, cisplatino gemcitabina, y uno concomitante con carboplatino vinorelbina. El V5 de los pacientes fue de 73,4%, 60,9% 65,4% 60,6% y el V20 32%, 30,5% 36,7% y 24,5%, la dosis media en pulmones 16,8 Gy, 18,7 Gy, 19,2 Gy y 16 Gy. Las muertes se produjeron a los 40, 76, 80 y 60 días de finalizar RT. Hubo otras dos muertes por causa pulmonar, pero no se pudieron atribuir directamente a la irradiación, ambas ocurrieron tras 5 meses de la radioterapia, las dos eran mujeres. Una de ellas con artritis reumatoide, falleció tras recibir varios bolus de metotrexate por un brote, y la muerte se atribuyó a neumonopatía por metotrexate. La otra paciente, diagnosticada de oat-cell, estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor por una retinopatía considerada un síndrome para neoplásico y también se consideró que la neumopatía fue debida al tratamiento inmunosupresor.

En definitiva, son muchos los modelos propuestos pero ninguno consensuado y aceptado mayoritariamente. Probablemente es debido a la diversidad de patología pulmonar de base que suelen presentar los pacientes con ca. de pulmón y a los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados. El V20 y la DMP siguen siendo los factores dosimétricos que más se han asociado a neumonitis, aunque es probable que dosis más altas influyan de forma decisiva en la aparición de neumonitis severa y que hay que tener en cuenta la forma de la curva dosis-volumen.

Toxicidad esofágica

La esofagitis postradioterapia es un efecto secundario común en los pacientes que reciben tratamiento radioterápico por carcinoma de pulmón y puede tener una implicación importante en su calidad de vida y en el cumplimiento de los tratamientos. Sin embargo, el riesgo de esofagitis grado 4 es muy bajo, menor del 1% y no suelen reflejarse en la literatura muertes por esofagitis. Por ello se intenta que la dosis que recibe el esófago sea la menor posible pero sin comprometer la administración de dosis curativas sobre el tumor pulmonar. En nuestro estudio no hubo ningún caso de esofagitis grado 4, ni mortalidad atribuible a la esofagitis.

A diferencia de lo que ocurre con el pulmón en el que hay muchos factores clínicos que influyen en su desarrollo, en la esofagitis el factor clínico es casi únicamente la concomitancia de quimio y radioterapia(187) y los factores dosimétricos son los más asociados al desarrollo de esofagitis. Entre ellos los más repetidos en la literatura son la dosis media, la dosis máxima o el porcentaje de dosis a un determinado volumen. Un resumen de los valores encontrados en la literatura puede verse en la tabla 12 de la introducción.

El estudio QUANTEC refiere que es esperable encontrar una incidencia de esofagitis mayor o igual a grado 2 cuando el V70 supera el 30%, el V50 es mayor del 40% y el V35 mayor del 50%, pero no se pudo identificar un

único consenso de dosis limitantes en esófago para reducir el riesgo de esofagitis(346). Esto puede ser debido a que la delimitación establecida del esófago en la TC de planificación, desde por debajo de cricoides hasta la unión gastroesofágica, puede no reproducir fielmente la circunferencia esofágica, además de la movilidad que presenta el esófago durante el tratamiento radioterápico; durante la irradiación el esófago superior, medio e inferior se puede mover por encima de 5 mm, 7 mm y 9 mm respectivamente(347). De esta forma son muchos los factores propuestos como predictivos de esofagitis en diferentes estudios.

En la revisión de Rose y cols. se comportan como predictivos de toxicidad esofágica, la dosis media, V20, V30, V40, y V50. En esta revisión, tras la valoración de los diferentes modelos existentes en la literatura, concluyen que el V60 y el V35 deben ser utilizados para predecir el riesgo de esofagitis(348). Topkan y cols., por su parte, consideran que el V55 es el mejor predictor de esofagitis, con un riesgo del 31% de esofagitis grado 2 o mayor con $V55 < 33\%$ y del 76% con $V55 \geq 35\%$ (283). Para Rodriguez y cols. el mejor predictor de esofagitis es el V50 de forma que con $V50 < 30\%$ el riesgo de esofagitis grado 1 es del 47,3% y con $V50 \geq 30\%$ del 73,3%(349). En nuestro trabajo también es el V50 el mejor predictor del riesgo de esofagitis grado 1 o mayor, si tomamos el mismo punto de corte de la Dra. Rodriguez, es decir dosis de 50 Gy a un 30% del volumen, la especificidad de este valor es del 71% y la sensibilidad del 46,7%, valores similares a los obtenidos en el trabajo referido (especificidad del 70 % y sensibilidad del 53%). Los datos en los distintos estudios son tan variados que no hay posibilidad de llegar a un consenso.

Palma y cols. encuentran en su meta-análisis el V60 como el mejor predictor para esofagitis moderada y severa. Clasifican a los pacientes en tres grupos de riesgo según el V60: bajo riesgo $V60 < 0,07\%$, los pacientes tendrían un 29% probabilidad de esofagitis grado 2 o mayor y 4% de grado

3 o mayor, riesgo intermedio V60 entre 0,07%-17%, 41% de probabilidad de grado 2 o mayor y 10% de riesgo de esofagitis grado 3 ó mayor, alto riesgo V60 mayor a 17%, 59% de esofagitis grado 2 o mayor y 22 % de esofagitis grado 3 o mayor. El V50 es también un buen factor predictor de esofagitis en este meta-análisis(350). En nuestro trabajo los factores dosimétricos más correlacionados con esofagitis también son el V50 con una S de Spearman de 0,33 y el V60 con S de Spearman del 0,27. Los pacientes que no presentaron esofagitis tuvieron una mediana de V50 del 26% y los que si tuvieron esofagitis del 39,6%. En lo que se refiere al V60, la mediana de V60 fue de 8,6% para los que no tuvieron esofagitis y del 23,4%, en los que sí. Si los clasificamos según los grupos de riesgo propuestos por Palma, los pacientes con un V60 menor a 0,07% tuvieron una incidencia de esofagitis grado 2 del 14% y 2% grado 3, con V60 entre 0,07 y 17%, el porcentaje de esofagitis grado 2 fue del 7% y grado 3 del 10%, y con V60 mayor del 17% el porcentaje de esofagitis grado 2 fue del 27,5% y grado 3 del 12%, riesgos que están dentro de los pronosticados en el modelo de Palma.

También se ha establecido una fuerte asociación entre la dosis por fracción y el desarrollo de esofagitis de forma que los esquemas hipofraccionados suponen un mayor riesgo de esofagitis. En el carcinoma de célula pequeña, Turrisi describe la mayor incidencia de esofagitis en el grupo tratado con dos sesiones diarias con respecto al tratado una vez al día(112). En esta misma población de pacientes Watkins y cols. describen una incidencia de esofagitis grado 3 del 23%, el factor asociado de forma significativa el área bajo la curva del volumen dosimétrico y la dosis media recibida por el esófago. Dentro de los factores dosimétricos, el que presentaba una asociación más fuerte fue el V15, de forma que con $V15 < 60\%$ la incidencia de esofagitis grado 3 fue del 15% y con V15 mayor o igual a 60% del 64%(282). En otro estudio en pacientes con oat-cell, los mejores predictores de esofagitis aguda fueron la dosis media y los V5-40. Los

pacientes con $V5 \geq 74\%$ tuvieron la mayor incidencia de esofagitis grado 3, 44,4% vs 12,6% con $V5 < 74\%$. En lo que se refiere a estenosis esofágica, el $V45$ fue el único factor dosimétrico predictor de esofagitis de forma estadísticamente significativa, con $V45 < 37,5\%$ el porcentaje de estenosis esofágica fue del 1,3% mientras que por encima de ese umbral fue de 13,7%, $p=0,0497(287)$.

En cuanto al tipo de irradiación utilizado, Grills y cols. realizan un estudio en 18 pacientes en los que planifican el tratamiento en 3D y con IMRT, la radioterapia de intensidad modulada podría disminuir la dosis en esófago, $V50$ del 26-28% con RT3D a un 19% con el uso de IMRT(351). En este mismo estudio también se puso de manifiesto que la irradiación ganglionar electiva también incrementa la dosis que recibe el esófago aumentando dos veces el $V50$ en esófago, aunque en nuestro estudio no se ha demostrado que los pacientes con irradiación ganglionar electiva tuvieran una mayor incidencia de esofagitis, 25% de incidencia de algún grado de esofagitis en los que no se realizó INE vs 33,3% en los que si, $p: 0,2$.

Todos estos hallazgos apoyan la teoría de que el esófago se organiza como un órgano en serie, en el que dosis altas a un pequeño volumen puede provocar toxicidad significativa. Paradójicamente en nuestro modelo el riesgo de esofagitis; aumenta a medida que disminuye la dosis prescrita, esto puede ser debido a que dosis más altas se prescriben a tumores más pequeños y alejados de la médula espinal y por tanto del esófago, de forma que a pesar de que la dosis prescrita sea más alta el volumen de esófago que recibe 50 Gy es menor y por tanto la incidencia de esofagitis disminuye. También puede ser debido a que otras variables pueden jugar un papel importante en el desarrollo de esofagitis. En un estudio holandés identifican la edad, el sexo, el performance estatus, la dosis media y la dosis máxima en esófago así como el tiempo global de tratamiento como predictores de esofagitis(352). Este modelo se ajustó bien en una

validación externa con pacientes de una base de datos del norte de Europa y otra base de la Universidad de Washington. Se han utilizado otras medidas más complejas como la longitud del esófago que recibe una determinada dosis, circunferencia esofágica, o área, pero su utilidad sobre el modelo clásico dosis-volumen no está claro.

El uso de quimioterapia concomitante vs radioterapia exclusiva también juega un papel importante en el desarrollo de esofagitis, como también se ha puesto de manifiesto en nuestro trabajo. En nuestra muestra, la incidencia de cualquier grado de esofagitis fue del 10%, si no habían recibido quimioterapia, del 49% con radioquimioterapia concomitantes y de un 8% con tratamiento secuencial, $p=0,001$. En el meta-análisis que compara RTQ vs tratamiento secuencial, la concomitancia aumentó la esofagitis grado 3-4 de un 4 a un 18% respecto al tratamiento secuencial(187). También Zhu y cols. describen un incremento de esofagitis en pacientes tratados con radioquimioterapia, 52%, respecto a los tratados con radioterapia exclusiva(353). No hay resultados concluyentes sobre qué agentes quimioterápicos incrementan o disminuyen el riesgo de esofagitis. Ciertos agentes como metotrexate, 5-Fluorouracilo, o los taxanos, suponen un alto riesgo de toxicidad en todo el tubo gastrointestinal. En un estudio fase II, la concomitancia con vinorelbina supuso menos frecuencia de esofagitis grado 3 o mayor que el tratamiento con gemcitabina o paclitaxel (25 vs 52 vs 39% respectivamente)(354). En otro estudio la combinación vinorelbina cisplatino supuso menor grado de toxicidad esofágica no sólo en función del grado sino también en la duración(286). En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de esofagitis según el tipo de quimioterapia utilizado. La mayor incidencia de esofagitis grado 3, 21,1% se produjo con la combinación cisplatino VP-16, seguida por la combinación carboplatino-taxol 11,3%. No hubo esofagitis grado 3 con esquemas en los que se utilizaba vinorelbina o gencitabina.

Así pues nuestro nomograma predictor de esofagitis esta constituido por: dosis total prescrita sobre volumen tumoral pulmonar, tipo de tratamiento realizado: RT exclusiva, QT-RT secuencial o radioquimioterapia concomitantes y el V50. El área bajo la curva de este modelo es de 0,78, lo que significa que el 78% de los pacientes discriminados por este modelo tendrán esofagitis. Probablemente sea más adecuado sustituir la dosis total prescrita a volumen tumoral, que se comporta como factor protector en nuestro modelo, por el volumen de PTV, por los motivos anteriormente expuestos.

El resto de factores si están de acuerdo con los estudiados en la literatura, pero es necesario un mayor acuerdo sobre las dosis limitantes.

CONCLUSIONES

- La población de pacientes tratados con intención radical en el Hospital Universitario de La Princesa, está constituida por pacientes altamente fumadores, con deterioro de la función pulmonar y estadios avanzados. A lo largo de los años estudiados se aprecia una tendencia al aumento de tumores de histología adenoescamosa y disminución de carcinoma epidermoide.
- En nuestra serie de tumores no microcíticos, la irradiación ganglionar electiva mejora el control local pero no la supervivencia global. Será necesario estudiar si en pacientes en estadios localmente avanzados pero con volumen tumoral pequeño, la irradiación ganglionar electiva aporta algún beneficio adicional. No se ha podido demostrar que la estadificación con PET, cambie el patrón de la recidiva.
- No se han encontrado diferencias, ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global, en los pacientes tratados con radioterapia exclusiva, radioquimioterapia concomitante y quimio radioterapia secuencial. El tratamiento radioterápico exclusivo consige buenos resultados en pacientes de mayor edad o comorbilidad. Los pacientes sometidos a tratamiento radioquimioterapia concomitante deben ser cuidadosamente seleccionados.
- El riesgo de neumonitis aumenta cuando se realiza irradiación ganglionar electiva, con la edad y en tumores localizados en lóbulos inferiores. El volumen del pulmón donde se localiza el tumor, que recibe dosis mayores de 30 Gy, fue el factor dosimétrico con el coeficiente de correlación más alto con neumonitis. Se ha definido un modelo predictor de neumonitis en función de edad, tipo de tratamiento y la realización o no de irradiación ganglionar electiva.

- El riesgo de esofagitis aumenta cuando se administra tratamiento quimioterápico concomitante con la irradiación. El volumen de esófago que recibe 50 Gy o más fue el factor dosimétrico con el coeficiente de correlación más alto con esofagitis. Se ha definido un modelo predictor de esofagitis en función de la dosis total prescrita sobre volumen tumoral, el V50 y el tipo de tratamiento realizado.

REFERENCIAS

1. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2016 Feb 3]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics , 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;(66):7–30.
3. Chen VW, Ruiz BA, Hsieh MC, Wu XC, Ries L LD. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for lung cancer from SEER registries: AJCC staging and collaborative stage data collection system. *Cancer.* 2014;1(120):3781–92.
4. Holford TR, Jeon J, Moolgavkar SH, Levy DT. Premature Deaths in the United States , 1964 – 2012. *Jama.* 2014;311(2):164–71.
5. Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer.* 1996;77(12):2464–70.
6. Lewis DR, Chen HS, Feurer EJ et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. Bethesda, MD Natl Cancer Inst. 2010;
7. Racial/Ethnic disparities and geographic differences in lung cancer incidence --- 38 States and the District of Columbia, 1998-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(44):1434–8.
8. Gadgeel SM, Kalemkerian GP. Racial differences in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2003 Mar;22(1):39–46.
9. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH, Walker P, McGuire FR, Corbie-Smith G, et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. *JAMA.* 2010 Jun 16;303(23):2368–76.
10. Mitsudomi T. Molecular epidemiology of lung cancer and geographic variations with special reference to EGFR mutations. *Transl lung cancer Res.* 2014 Aug;3(4):205–11.
11. Devesa SS, Diamond EL. Socioeconomic and racial differences in lung cancer incidence. *Am J Epidemiol.* 1983 Dec;118(6):818–31.
12. Li K, Yu S. Economic status, smoking, occupational exposure to rubber, and lung cancer: a case-cohort study. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2002 May;20(1):21–8.
13. van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA, Kremer AM, van den Brandt PA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med.* 1997 Nov;54(11):817–24.
14. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Feb 4;65(2):87–108.
15. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* Elsevier; 2013 Apr 1;49(6):1374–403.
16. Yang L, Parkin DM, Ferlay J, Li L, Chen Y. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):243–50.
17. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. 2014.
18. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer.* 2012 Jan;12:385.
19. McLaughlin JK, Hrubec Z, Blot WJ, Fraumeni JF. Smoking and cancer mortality among U.S. veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer.* 1995 Jan 17;60(2):190–3.

20. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):139–46.
21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC AICR. 2007;
22. Vieira AR, Abar L, Vingeliene S, Chan DSM, Aune D, Navarro-Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):81–96.
23. Lam TK, Ruczinski I, Helzlsouer KJ, Shugart YY, Caulfield LE, Alberg AJ. Cruciferous vegetable intake and lung cancer risk: a nested case-control study matched on cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2534–40.
24. Min K-B, Min J-Y. Serum carotenoid levels and risk of lung cancer death in US adults. *Cancer Sci*. 2014 Jun;105(6):736–43.
25. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E. Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and lutein supplements and lung cancer risk: results from the VITamins And Lifestyle (VITAL) study. *Am J Epidemiol*. 2009 Apr 1;169(7):815–28.
26. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):372–83.
27. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*. 2002 Nov 15;180(2):121–37.
28. Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, Dosemeci M, Albanes D, Hoover R, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005 May;16(4):389–97.
29. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomed*. 2008 Jan;79 Suppl 1:34–42.
30. Lamm SH, Ferdosi H, Dissen EK, Li J, Ahn J. A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Lung Cancer Risk and Inorganic Arsenic in Drinking Water. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Jan;12(12):15498–515.
31. Wild P, Gonzalez M, Bourgkard E, Courouble N, Clément-Duchêne C, Martinet Y, et al. Occupational risk factors have to be considered in the definition of high-risk lung cancer populations. *Br J Cancer*. 2012 Mar 27;106(7):1346–52.
32. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):941–8.
33. Erren TC, Morfeld P, Glende CB, Piekarski C, Cocco P. Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research. *Med Lav*. Jan;102(4):321–35.
34. Świątkowska B, Szubert Z, Sobala W, Szeszenia-Dąbrowska N. Predictors of lung cancer among former asbestos-exposed workers. *Lung Cancer*. 2015 Sep;89(3):243–8.
35. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Jun 7;87(11):817–27.
36. Kim S-H, Hwang WJ, Cho J-S, Kang DR. Attributable risk of lung cancer deaths due to indoor

- radon exposure. *Ann Occup Environ Med*. 2016 Jan;28:8.
37. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res*. 1990 Feb;121(2):120-41.
 38. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):849-57.
 39. Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993 Dec 9;329(24):1753-9.
 40. Evans J, van Donkelaar A, Martin R V, Burnett R, Rainham DG, Birkett NJ, et al. Estimates of global mortality attributable to particulate air pollution using satellite imagery. *Environ Res*. 2013 Jan;120:33-42.
 41. Boldo E, Linares C, Aragonés N, Lumbreras J, Borge R, de la Paz D, et al. Air quality modeling and mortality impact of fine particles reduction policies in Spain. *Environ Res*. 2014 Jan;128:15-26.
 42. Swanton C, Govindan R. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016 May 12;374(19):1864-73.
 43. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Jul 9;511(7511):543-50.
 44. Ulker M, Duman BB, Sahin B, Gumurdulu D. ERCC1 and RRM1 as a predictive parameter for non-small cell lung, ovarian or pancreas cancer treated with cisplatin and/or gemcitabine. *Contemp Oncol (Poznań, Poland)*. 2015 Jan;19(3):207-13.
 45. Lord RVN, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2002 Jul;8(7):2286-91.
 46. Zeng C, Fan W, Zhang X. RRM1 expression is associated with the outcome of gemcitabine-based treatment of non-small cell lung cancer patients--a short report. *Cell Oncol (Dordr)*. 2015 Aug;38(4):319-25.
 47. Zikos TA, Donnenberg AD, Landreneau RJ, Luketich JD, Donnenberg VS. Lung T-cell subset composition at the time of surgical resection is a prognostic indicator in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2011 Jun;60(6):819-27.
 48. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
 49. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1332-41.
 50. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1166-75.
 51. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Mar 1;193(5):542-51.
 52. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J*

- Cancer Prev. 2012 May;21(3):308–15.
53. Becker N, Motsch E, Gross M-L, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. *J Thorac Oncol.* 2015 Jun;10(6):890–6.
 54. Sozzi G, Boeri M. Potential biomarkers for lung cancer screening. *Transl lung cancer Res.* 2014 Jun;3(3):139–48.
 55. Montani F, Marzi MJ, Dezi F, Dama E, Carletti RM, Bonizzi G, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun;107(6):djv063.
 56. Jett JR, Dyer DS. Should lung cancer screening with low-dose computed tomography be routine for smokers and former smokers? should low-dose CT Be routine in these patients? Most certainly! *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014 Oct;12(10):701–3.
 57. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e211S–50S.
 58. Crestanello JA, Allen MS, Jett JR, Cassivi SD, Nichols FC, Swensen SJ, et al. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Aug;128(2):254–9.
 59. Diederich S, Thomas M, Semik M, Lenzen H, Roos N, Weber A, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol.* 2004 Apr;14(4):691–702.
 60. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa0906085>. Massachusetts Medical Society ; 2009;
 61. Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, Kahn H, Mulshine JL. An actuarial analysis shows that offering lung cancer screening as an insurance benefit would save lives at relatively low cost. *Health Aff (Millwood).* 2012 Apr;31(4):770–9.
 62. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Jul;144(1):33–8.
 63. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 63(2):107–17.
 64. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Lewin G, Morissette K, Dickinson J, Bell N, Bacchus M, et al. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ.* 2016 Apr 5;188(6):425–32.
 65. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thorac Surg Clin.* 2015 May;25(2):185–97.
 66. Linda Humphrey, MD, MPH Mark Deffenbach, MD Miranda Pappas, MA Christina Baumann, MD, MPH Katie Artis, MD, MPH Jennifer Priest Mitchell, BA Bernadette Zakher, MBBS Rongwei Fu, PhD Christopher Slatore, MD M, AHRQ. Evidence Synthesis Screening for Lung Cancer : Systematic Review to Update the U . S . Preventive Services Task Force Recommendation. *Evid Synth.* 2013;105(10).
 67. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):221–8.

68. Pawaroo D, Cummings NM, Musonda P, Rintoul RC, Rassl D, Beadsmoore C. Non-small cell lung carcinoma: accuracy of PET/CT in determining the size of T1 and T2 primary tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 May;196(5):1176–81.
69. Sharma P, Singh H, Basu S, Kumar R. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: An update. *South Asian J cancer*. 2013 Jul;2(3):171–8.
70. Kim BS, Kim IJ, Kim S-J, Pak K, Kim K. Predictive value of F-18 FDG PET/CT for malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer patients. *Onkologie*. 2011;34(6):298–303.
71. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest*. 2002 Dec;122(6):1918–24.
72. Xu N, Wang M, Zhu Z, Zhang Y, Jiao Y, Fang W. Integrated positron emission tomography and computed tomography in preoperative lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(4):607–13.
73. Shim SS, Lee KS, Kim B-T, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005 Sep;236(3):1011–9.
74. Hochegger B, Alves GRT, Irion KL, Fritscher CC, Fritscher LG, Concatto NH, et al. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *J Bras Pneumol publicação Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia*. 41(3):264–74.
75. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Shim YM, et al. (18)F-FDG PET versus (18)F-FDG PET/CT for adrenal gland lesion characterization: a comparison of diagnostic efficacy in lung cancer patients. *Korean J Radiol*. 9(1):19–28.
76. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of ¹⁸FDG-PET-CT, ¹⁸FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):1007–15.
77. Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol*. 31(2):159–65.
78. Erkiliç S, Ozsaraç C, Küllü S. Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol*. 47(6):1023–7.
79. Steinfort DP, Vincent J, Heinze S, Antippa P, Irving LB. Comparative effectiveness of radial probe endobronchial ultrasound versus CT-guided needle biopsy for evaluation of peripheral pulmonary lesions: a randomized pragmatic trial. *Respir Med*. 2011 Nov;105(11):1704–11.
80. Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, Bastarrika G, Alcaide AB, Lacunza MM, et al. Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a Bronchus sign on CT imaging: results from a prospective study. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1316–21.
81. Mahajan AK, Patel S, Hogarth DK, Wightman R. Electromagnetic navigational bronchoscopy: an effective and safe approach to diagnose peripheral lung lesions unreachable by conventional bronchoscopy in high-risk patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2011 Apr;18(2):133–7.
82. Böcking A, Klose KC, Kyll HJ, Hauptmann S. Cytologic versus histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum and mediastinum. Sensitivity, specificity and typing accuracy. *Acta Cytol*. 39(3):463–71.
83. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):137S–146S.

84. Nechala P, Graham AJ, McFadden SD, Grondin SC, Gelfand G. Retrospective analysis of the clinical performance of anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2004–9.
85. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 May;41(5):1043–6.
86. Garpestad E, Goldberg S, Herth F, Garland R, LoCicero J, Thurer R, et al. CT fluoroscopy guidance for transbronchial needle aspiration: an experience in 35 patients. *Chest.* 2001 Feb;119(2):329–32.
87. Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M, Deneffe G, Verbeken E. Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J.* 1994 Feb;7(2):265–8.
88. Travis WD, Brambilla EW, Burke AP et al. Tumours of the lung, pleura, thymus and Heart. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC Press, Lyon 2015.
89. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep.* 1973 Mar;4(2):31–42.
90. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z. GPA for the S of LCISC and PI. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;Sep;4(9):1049–59.
91. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, Vongtama D, Wortham A, Kim A, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1350–7.
92. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC WL. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;Feb;5(5(2)):215–9.
93. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1692–8.
94. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):85–91.
95. Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2530–5.
96. Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2038–43.
97. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4261–7.
98. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Lima CS SA. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;Dec; (5)(12):1986–93.
99. Pignon J-P, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1618–

- 24.
100. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1992 Jun;10(6):890–5.
101. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, Morgan D, Sahmoud T, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol.* 1997 Aug;15(8):2840–9.
102. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 15;20(14):3054–60.
103. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1993 Feb;11(2):336–44.
104. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):893–900.
105. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4837–45.
106. Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2005;(1):CD004700.
107. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1057–63.
108. De Ruyscher D, Lueza B, Le Péchoux C, Johnson DH, O'Brien M, Murray N, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016 Jul 19;
109. Choi NC CR. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(2):307–10.
110. Choi NC, Herndon JE, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3528–36.
111. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, Turrisi AT GMC and LGB study 39808. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;1(59 (2)):460–8.
112. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999 Jan 28;340(4):265–71.
113. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Krook JE, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited

- stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2681–91.
114. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig PF, Aasebø U, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2016 May;55(5):591–7.
 115. Corinne Faivre-Finn, Michael Snee, Linda Ashcroft, Wiebke Appel, Fabrice Barlesi, Adityanarayan Bhatnagar, Andrea Bezjak, Felipe Cardenal et al. CONVERT: An international randomised trial of concurrent chemo-radiotherapy (cCTRT) comparing twice-daily (BD) and once-daily (OD) radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status (PS). *J Clin Oncol*. 2016;34(Suppl; abstr 8504).
 116. Lebeau B, Urban T, Bréchot JM, Paillot D, Vincent J, Leclerc P, et al. A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1480–7.
 117. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, Brooks BJ, Marks RS, Geyer SM, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 15;59(4):943–51.
 118. Blackstock AW, Bogart JA, Matthews C, Lovato JF, McCoy T, Livengood K, et al. Split-course versus continuous thoracic radiation therapy for limited-stage small-cell lung cancer: final report of a randomized phase III trial. *Clin Lung Cancer*. 2005 Mar;6(5):287–92.
 119. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, Chen TT, Pazdur R, Grozea PN, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest. *J Clin Oncol*. 1987 Apr;5(4):592–600.
 120. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994 Mar;12(3):496–502.
 121. De Ruyscher D, Bremer RH, Koppe F, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Pitz C, Simons J, ten Velde G, Dohmen J, Snoep G, Boersma L, Verschueren T, van Baardwijk A, Dehing C, Pijls M, Minken A LP. Omission of elective node irradiation on basis of CT-scans in patients with limited disease small cell lung cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol*. 2006;80(3):307–12.
 122. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, Dingemans AM, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Teule J, Rhami A, Thimister W, Snoep G, Dehing-Oberije C LP. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(2):329–36.
 123. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2092–9.
 124. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijser A, Faivre-Finn C SS. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36–42.
 125. Slotman BJ, van Tinteren H. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl lung cancer Res*. AME Publications; 2015 Jun;4(3):292–4.
 126. Palma DA, Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B RG. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(4):239–44.

127. Le Pécoux C, Sun A, Slotman BJ, De Ruysscher D, Belderbos J, Gore EM. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. *www.thelancet.com/oncology*. 2016;17.
128. Aupérin A, Arriagada R, Pignon J-P, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):476–84.
129. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):842–50.
130. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pécoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Sep 1;81(1):77–84.
131. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):664–72.
132. Seto T, Takahashi T, Yamanaka T et al. Prophylactic cranial irradiation has a detrimental effect on the overall survival of patients with extensive disease small cell lung cancer: results of a Japanese randomized phase III trial. In: *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2014. p. 32:abstr 7503.
133. Snider JW, Gondi V, Brown PD, Tome W, Mehta MP. Prophylactic cranial irradiation: recent outcomes and innovations. *CNS Oncol*. 2014 May;3(3):219–30.
134. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Apr 10;9(4):413–23.
135. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, Stanbridge R, Shennib H, Wolf R, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations (Phila)*. 2007 Nov;2(6):261–92.
136. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2553–62.
137. West D, Rashid S, Dunning J. Does video-assisted thoracoscopic lobectomy produce equal cancer clearance compared to open lobectomy for non-small cell carcinoma of the lung? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Feb;6(1):110–6.
138. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ MM. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(6):2008–16.
139. Ginsberg RJ RL. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615–22.
140. Speicher PJ, Gu L, Gulack BC, Wang X, D'Amico TA, Hartwig MG BM. Sublobar Resection for Clinical Stage IA Non-small-cell Lung Cancer in the United States. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(1):47–55.
141. Kates M, Swanson S WJ. Survival following lobectomy and limited resection for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Chest*. 2011;139(3):491–6.
142. Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, Yankelevitz DF, Zulueta J, Marcus S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. *Ann Surg*. 2010 Mar;251(3):550–4.
143. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ JM. Similar long-term

- survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*. 2005;128(1):237–45.
144. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3447–53.
 145. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA MS. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143((5 Suppl)):e278S–313S.
 146. Sim HJ, Choi SH, Chae EJ, Kim HR, Kim Y-H, Kim DK, et al. Surgical management of pulmonary adenocarcinoma presenting as a pure ground-glass nodule. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Oct;46(4):632–6; discussion 636.
 147. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, et al. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jul;46(1):1–7.
 148. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, Nichols FC, Hillman SL, Heron DE, et al. Impact of brachytherapy on local recurrence rates after sublobar resection: results from ACOSOG Z4032 (Alliance), a phase III randomized trial for high-risk operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2456–62.
 149. Rami-Porta R1, Wittekind C GPIA for the S of LC (IASLC) SC. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005;49(1):25–33.
 150. LARDINOIS D, DELEYN P, VANSCHIL P, PORTA R, WALLER D, PASSLICK B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. Oxford University Press; 2006 Nov;30(5):787–92.
 151. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1998 Jan;227(1):138–44.
 152. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D RH. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(1):268–74.
 153. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ SS. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(3):685–92.
 154. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1070–6.
 155. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Slotman BJ SS. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(8):802–9.
 156. Rosen JE, Salazar MC, Wang Z, Yu JB, Decker RH, Kim AW, Detterbeck FC BD. Lobectomy versus stereotactic body radiotherapy in healthy patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(1):44–54.
 157. Ma L, Xiang J. Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thorac cancer*. 2016 Jul;7(4):442–51.
 158. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie A V, Balter P, et al. Stereotactic ablative

- radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):630–7.
159. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar MK, Arriagada R, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. In: Burdett S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD002142.
 160. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2727–34.
 161. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr SCAC of CP. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):243S–265S.
 162. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):899–909.
 163. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G V, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552–9.
 164. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(3):CD011430.
 165. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, Riely GJ, Chaft JE, Sima CS, Shen R, Zheng J, Dycoco J, Kris MG, Zakowski MF, Ladanyi M, Rusch V AC. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1815–22.
 166. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, Tsao M-S, Masters GA, Jett J, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3320–6.
 167. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):4007–14.
 168. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;25(352):257–63.
 169. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):2998–3006.
 170. Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, Nickleach DC, Liu Y, Lipscomb J, Ramalingam SS, Rajpara RS, Force SD, Fernandez FG, Owonikoko TK, Pillai RN, Khuri FR, Curran WJ HK. Postoperative radiotherapy is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes: results of an analysis of the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):462–71.
 171. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M-A, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):695–701.
 172. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell

- lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* (London, England). 2014 May 3;383(9928):1561–71.
173. Koshy M, Fedewa SA, Malik R, Ferguson MK, Vigneswaran WT, Feldman L, Howard A, Abdelhady K, Weichselbaum RR VK. Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiation in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(7):915–22.
 174. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R SG. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424–30.
 175. Eberhardt WEE, Pöttgen C, Gauler TC, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPA-TUE). *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4194–201.
 176. van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Mar 21;99(6):442–50.
 177. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W5, Thierstein S, Gerard MA, Xyrafas A, Früh M, Cathomas R, Zippelius A, Roth A, Bijelovic M, Ochsenbein A, Meier UR, Mamot C, Rauch D, Gautschi O, Betticher DC18, Mirimanoff RO PSSLCPG. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9998):1049–56.
 178. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT CJ. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9687):379–86.
 179. Betticher DC, Hsu Schmitz S-F, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003 May 1;21(9):1752–9.
 180. Xu X-L, Dan L, Chen W, Zhu S-M, Mao W-M. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis and system review. *Onco Targets Ther.* Dove Press; 2016;9:845–53.
 181. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007 Jan 20;25(3):313–8.
 182. David EA, Canter RJ, Chen Y, Cooke DT CR. Surgical Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Is Decreasing But Is Associated With Improved Survival. *Ann Thorac Surg.* 2016;26(Epub ahead of print).
 183. Bott MJ, Patel AP, Crabtree TD, Morgensztern D, Robinson CG, Colditz GA, Waqar S, Kreisel D1, Krupnicka AS1, Patterson GA, Broderick S, Meyers BF P V. Role for Surgical Resection in the Multidisciplinary Treatment of Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(6):1921–8.
 184. Früh M, Ris HB, Xyrafas A, Peters S, Mirimanoff R, Gautschi O, et al. Preoperative chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel for stage IIIB non-small cell lung cancer: 10-year follow-up of the SAKK 16/01 trial. *Ann Oncol.* Oxford University Press; 2016 Jun 29;mdw251.

185. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1452–60.
186. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Sep;17(9):2692–9.
187. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2181–90.
188. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(6):CD002140.
189. Garrido P, Rosell R, Arellano A, Andreu F, Dómine M, Perez-Casas A, Cardenal F, Arnaiz Mdel M, Morán T, Morera R, Isla D, Valencia J, Cobo M, Delgado R, García-Gómez R, Calvo F, Zamora J, Ramos A MB. Randomized phase II trial of non-platinum induction or consolidation chemotherapy plus concomitant chemoradiation in stage III NSCLC patients: mature results of the Spanish Lung Cancer Group 0008 study. *Lung Cancer.* 2013;81(1):84–90.
190. Mauguén A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 1;30(22):2788–97.
191. Groen HJM, van der Leest AHW, Fokkema E, Timmer PR, Nossent GD, Smit WJGM, et al. Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small-cell lung cancer: a multicenter phase III study. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):427–32.
192. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17(1):4–11.
193. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):671–8.
194. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20;326(8):524–30.
195. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, Belderbos H, Rodrigus P, van de Vaart P, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):114–21.
196. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5883–91.
197. Senan S, Brade A, Wang L-H, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):953–62.
198. Ulutin HC, Güden M, Oysul K, Sürenkök S, Pak Y. Split-course radiotherapy with or without concurrent or sequential chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Radiat Med.* 18(2):93–6.

199. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas L, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004 Oct;46(1):87–98.
200. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet P-J, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5910–7.
201. Gervais R, Ducolone A, Lechevalier T et al. Conventional radiation (RT) with daily carboplatin (Cb) compared to RT alone after induction chemotherapy (ITC) [vinorelbine (Vr)-cisplatin (p)]: Final results of a randomized phase III trial in stage III unresectable non small cell lung (NSCLC) cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7016.
202. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pöllinger B, Gosse H, Willner J, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4397–404.
203. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-Field Radiation Therapy for Inoperable Non Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2007 Nov 5;25(35):5557–61.
204. De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, Hochstenbag M, Geeraedts W, Utama I, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):988–94.
205. Emami B, Mirkovic N, Scott C, Byhardt R, Graham M V, James Andras E, et al. The impact of regional nodal radiotherapy (dose/volume) on regional progression and survival in unresectable non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG data. *Lung Cancer*. 2003 Aug;41(2):207–14.
206. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007 Jun;30(3):239–44.
207. Chen M, Bao Y, Ma H-L, Hu X, Wang J, Wang Y, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int*. Hindawi Publishing Corporation; 2013;2013:371819.
208. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM JB. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):335–42.
209. Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, et al. A Randomized Study of Involved-Field Irradiation Versus Elective Nodal Irradiation in Combination With Concurrent Chemotherapy for Inoperable Stage III Nonsmall Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(3):239–44.
210. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, Mitra N, Evans T, Stevenson J, et al. Non-small cell lung cancer Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol*. 2010;95:178–84.
211. Kong F-M, Ten Haken RK, Schipper MJ, Sullivan MA, Chen M, Lopez C, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1;63(2):324–33.

212. Bradley JD, Moughan J, Graham M V, Byhardt R, Govindan R, Fowler J, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jun 1;77(2):367–72.
213. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, Bogart J, Hu C, Forster K, Magliocco A, Kavadi V, Garces YI, Narayan S, Iyengar P, Robinson C, Wynn RB, Koprowski C, Meng J, Beitler J, Gaur R, Curran W Jr C. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial p. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187–99.
214. Ramroth J, Cutter DJ, Darby SC, Higgins GS, McGale P, Partridge M, et al. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for Non-Small Cell Lung Cancer: Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Jul 25;
215. Cox JD. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: Possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with radiation therapy oncology group stage III non-small-ce. *J Clin Oncol.* 1990 Sep;8(9):1543–55.
216. Sause W, Kolesar P, Taylor S I V, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000 Feb;117(2):358–64.
217. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, Lee JS, Movsas B, Sause W. Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: long-term follow-up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 1;53(3):548–57.
218. Saunders MI DS. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell carcinoma of the bronchus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(5):1211–5.
219. Hatton MQF, Hill R, Fenwick JD, Morgan SA, Wilson PC, Atherton PJ, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy - Escalated dose (CHART-ED): A phase I study. *Radiother Oncol.* 2016 Mar;118(3):471–7.
220. Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiessen W, Appold S, Wahlers B, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):76–85.
221. Belani CP, Wang W, Johnson DH, Wagner H, Schiller J, Veeder M MMECOG. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lu. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3760–7.
222. Schild SE, Wong WW, Vora SA, Halyard MY WR. Phase I study of hyperfractionated accelerated radiotherapy and escalating doses of daily cisplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):729–34.
223. Zhu Z-F, Fan M, Wu K-L, Zhao K-L, Yang H-J, Chen G-Y, et al. A phase II trial of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2011 Mar;98(3):304–8.
224. Din OS, Harden S V, Hudson E, Mohammed N, Pemberton LS, Lester JF, et al. Accelerated hypo-fractionated radiotherapy for non small cell lung cancer: results from 4 UK centres. *Radiother Oncol.* 2013 Oct;109(1):8–12.

225. Maguire J, Khan I, McMenemin R, O'Rourke N, McNee S, Kelly V, et al. SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):2939–49.
226. Kim JO, Chu KP, Fairchild A, Ghosh S, Butts C, Chu Q, et al. Dose-escalated Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy for Inoperable or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;
227. Ren X-C, Wang Q-Y, Zhang R, Chen X-J, Wang N, Liu Y-E, et al. Accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy (3 Gy/fraction) combined with concurrent chemotherapy for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: preliminary results of an early terminated phase II trial. *BMC Cancer*. 2016;16:288.
228. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1698–704.
229. Fournel P, Vergnenégre A, Robinet G, Léna H, Gervais R, Le Caer H, et al. Induction or consolidation chemotherapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation: a randomised phase II trial GFPC - IFCT 02-01. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:181–7.
230. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, Richards D, Agarwala A, Neubauer M, Ansari R, Govindan R, Bruetman D, Fisher W, Breen T, Johnson CS, Yu M, Einhorn L, Hanna N. Jalal SI1, Riggs HD, Melnyk A, Richards D, Agarwala A, Neubauer M, Ansari R, Govindan R, Bruetman D HN. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier O. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1730–8.
231. Ahn JS, Ahn YC, Kim J-H, Lee CG, Cho EK, Lee KC, et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 20;33(24):2660–6.
232. Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Röntgengesellschaft*. [et al]. 2016 Apr;192(4):216–22.
233. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol*. 2013 Sep;8(9):1181–9.
234. PL03.05 An intergroup randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) vs high-dose (74 Gy) chemoradiotherapy (CRT) +/- cetuximab (cetux) for stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): results on cetux from RTOG 0617. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014 Jan;12(1 Suppl 1):2–4.
235. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):272–8.
236. Anscher MS, Kong FM, Andrews K, Clough R, Marks LB, Bentel G, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jul 15;41(5):1029–35.

237. Mazon R, Etienne-Mastroianni B, Pérol D, Arpin D, Vincent M, Falchero L, et al. Predictive factors of late radiation fibrosis: a prospective study in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):38–43.
238. Fuks Z, Persaud RS, Alfieri A, McLoughlin M, Ehleiter D, Schwartz JL, et al. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells against radiation-induced programmed cell death in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1994 May 15;54(10):2582–90.
239. Epperly M, Bray J, Kraeger S, Zwacka R, Engelhardt J, Travis E, et al. Prevention of late effects of irradiation lung damage by manganese superoxide dismutase gene therapy. *Gene Ther.* 1998 Feb;5(2):196–208.
240. Greenberger JS, Epperly MW, Gretton J, Jefferson M, Nie S, Bernarding M, et al. Radioprotective gene therapy. *Curr Gene Ther.* 2003 Jun;3(3):183–95.
241. Li R, Pu X, Chang JY, Ye Y, Komaki R, Minna JD, et al. MiRNA-Related Genetic Variations Associated with Radiotherapy-Induced Toxicities in Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150467.
242. Xiong H, Liao Z, Liu Z, Xu T, Wang Q, Liu H, Komaki R, Gomez D, Wang LE WQ. ATM polymorphisms predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. - PubMed - NCBI. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(4):1066–73.
243. Martin C, Romero S, Sánchez-Payá J, Massutí B, Arriero JM, Hernández L. Bilateral lymphocytic alveolitis: A common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J.* 1999;13(4):727–32.
244. Hu X, He W, Wen S, Feng X, Fu X, Liu Y PK. Is IMRT Superior or Inferior to 3DCRT in Radiotherapy for NSCLC? A Meta-Analysis. - PubMed - NCBI. *PLoS One.* 2016;11(4).
245. Yom SS, Liao Z, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, Wei X, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 May 1;68(1):94–102.
246. Jiang Z-Q, Yang K, Komaki R, Wei X, Tucker SL, Zhuang Y, et al. Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):332–9.
247. Khalil AA, Hoffmann L, Moeller DS, Farr KP, Knap MM. New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Acta Oncol (Madr).* Taylor & Francis; 2015 Oct 21;54(9):1343–9.
248. Graham M V, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):323–9.
249. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C-S, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Dec 1;66(5):1399–407.
250. Claude L, Pérol D, Ginestet C, Falchero L, Arpin D, Vincent M, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol.* 2004;71(2):175–81.
251. Roach M, Gandara DR, Yuo HS, Swift PS, Kroll S, Shrieve DC, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1995 Oct;13(10):2606–12.

252. Kobayashi H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Watanabe M, Harada R, et al. Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 May;40(5):464–9.
253. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):444–50.
254. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol*. 2012 Nov;51(8):975–83.
255. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Dec 5;93(23):1806–11.
256. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, et al. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul;4(7):845–52.
257. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):650–9.
258. Kwa SL, Lebesque J V, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Aug 1;42(1):1–9.
259. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Zo JI, Lee DH, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):208–15.
260. Tsujino K, Hirota S, Endo M, Obayashi K, Kotani Y, Satouchi M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jan 1;55(1):110–5.
261. Shi A, Zhu G, Wu H, Yu R, Li F, Xu B. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with severe acute radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2010;5:35.
262. Leprieur E, Fernandez D, Chatellier G, Klotz S, Giraud P, Durdix C. Acute radiation pneumonitis after conformational radiotherapy for nonsmall cell lung cancer: Clinical, dosimetric, and associated-treatment risk factors. *J Cancer Res Ther. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.*; 2013;9(3):447.
263. Bryan Barriger R, Fakiris AJ, Hanna N, Yu M, Mantravadi P, McGarry RC. DOSE–VOLUME ANALYSIS OF RADIATION PNEUMONITIS IN NON–SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS TREATED WITH CONCURRENT CISPLATINUM AND ETOPOSIDE WITH OR WITHOUT CONSOLIDATION DOCETAXEL. *Radiat Oncol Biol*. 2010;78:1381–6.
264. Dang J, Li G, Ma L, Diao R, Zang S, Han C, et al. Predictors of grade ≥ 2 and grade ≥ 3 radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)*. Taylor & Francis; 2013 Aug 3;52(6):1175–80.
265. Castillo R, Pham N, Ansari S, Meshkov D, Castillo S, Li M, et al. Pre-radiotherapy FDG PET predicts radiation pneumonitis in lung cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9:74.
266. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341–6.
267. Kouloulis V, Zygogianni A, Efstathopoulos E, Victoria O, Christos A, Pantelis K, et al. Suggestion for a new grading scale for radiation induced pneumonitis based on radiological findings of computerized tomography: correlation with clinical and radiotherapeutic parameters in lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):2717–22.
 268. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, Horiike A, Ishii T, Tojo Y, et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med*. 2002 Sep;41(9):730–3.
 269. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):213–9.
 270. Antonadou D. Radiotherapy or chemotherapy followed by radiotherapy with or without amifostine in locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002 Jan;12(1 Suppl 1):50–8.
 271. Movsas B, Scott C, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2145–54.
 272. Molteni A, Moulder JE, Cohen EF, Ward WF, Fish BL, Taylor JM, et al. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol*. 2000 Apr;76(4):523–32.
 273. Small W, James JL, Moore TD, Fintel DJ, Lutz ST, Movsas B, et al. Utility of the ACE Inhibitor Captopril in Mitigating Radiation-associated Pulmonary Toxicity in Lung Cancer: Results From NRG Oncology RTOG 0123. *Am J Clin Oncol*. 2016 Apr 20;
 274. Hildebrandt MAT, Komaki R, Liao Z, Gu J, Chang JY, Ye Y, et al. Genetic variants in inflammation-related genes are associated with radiation-induced toxicity following treatment for non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2010;5(8):e12402.
 275. Yuan ST, Ellingrod VL, Schipper M, Stringer KA, Cai X, Hayman JA, et al. Genetic variations in TGFβ1, tPA, and ACE and radiation-induced thoracic toxicities in patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013 Feb;8(2):208–13.
 276. Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ, Byhardt R. Acute Esophagitis and Late Lung Toxicity in Concurrent Chemoradiotherapy Trials in Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Database. *CLLC*. 2011;12(4):245–51.
 277. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Feb 1;55(2):337–41.
 278. Ahn S-J, Kahn D, Zhou S, Yu X, Hollis D, Shafman TD, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Feb 1;61(2):335–47.
 279. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Han JY, Zo JI, et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 15;62(4):995–1002.
 280. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Liao Z, Hu C, Mohan R, et al. Risk factors for acute esophagitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1;66(1):100–7.
 281. Takeda K, Nemoto K, Saito H, Ogawa Y, Takai Y, Yamada S. Predictive factors for acute

- esophageal toxicity in thoracic radiotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Apr;208(4):299–306.
282. Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, Fortney JA, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 15;74(4):1108–13.
 283. Topkan E, Yavuz MN, Onal C, Yavuz AA. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters. *Lung Cancer*. 2009 Mar;63(3):393–9.
 284. Ozgen A, Hayran M, Kahraman F. Mean esophageal radiation dose is predictive of the grade of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy. *J Radiat Res*. 2012 Nov 1;53(6):916–22.
 285. Kuroda Y, Sekine I, Sumi M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, et al. Acute radiation esophagitis caused by high-dose involved field radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2013 Aug;12(4):333–9.
 286. Zhang Z, Xu J, Zhou T, Yi Y, Li H, Sun H, et al. Risk factors of radiation-induced acute esophagitis in non-small cell lung cancer patients treated with concomitant chemoradiotherapy. *Radiat Oncol*. 2014;9:54.
 287. Grant JD, Shirvani SM, Tang C, Juloori A, Rebueno NC, Allen PK, et al. Incidence and predictors of severe acute esophagitis and subsequent esophageal stricture in patients treated with accelerated hyperfractionated chemoradiation for limited-stage small cell lung cancer. *Pract Radiat Oncol*. 5(4):e383-91.
 288. Watkins JM, Fortney JA, Wahlquist AE, Shirai K, Garrett-Mayer E, Aguero EG, et al. Once-daily radiotherapy to > or =59.4 Gy versus twice-daily radiotherapy to > or =45.0 Gy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: a comparative analysis of toxicities and outcomes. *Jpn J Radiol*. 2010 Jun;28(5):340–8.
 289. Nijkamp J, Rossi M, Lebesque J, Belderbos J, van den Heuvel M, Kwint M, et al. Relating acute esophagitis to radiotherapy dose using FDG-PET in concurrent chemo-radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2013 Jan;106(1):118–23.
 290. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi M V. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2016 Apr;31(2):171–9.
 291. Devine A, Marignol L. Potential of Amifostine for Chemoradiotherapy and Radiotherapy-associated Toxicity Reduction in Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *Anticancer Res*. 2016 Jan;36(1):5–12.
 292. Harris KM, Adams H, Lloyd DC, Harvey DJ. The effect on apparent size of simulated pulmonary nodules of using three standard CT window settings. *Clin Radiol*. 1993 Apr;47(4):241–4.
 293. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording, and reporting photon beam therapy: ICRU Report 50. Bethesda; 1993.
 294. PhD, Feng-Ming, (Spring), Kong MD, MD, Leslie Quint, MD, Mitchell Machtay, MD JB. Atlases for Organs at Risk (OARs) in Thoracic Radiation Therapy [Internet]. Available from: <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>
 295. Chapet O, Kong F-M, Quint LE, Chang AC, Ten Haken RK, Eisbruch A, et al. CT-based definition of thoracic lymph node stations: an atlas from the University of Michigan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):170–8.
 296. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common

- Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009;
297. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 31(2-3):139-48.
 298. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 2011 Jan;22(1):13-22.
 299. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic Impact of Histology on Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2011 Jul;140(1):135-45.
 300. Perez CA, Stanley K, Grundy G, Hanson W, Rubin P, Kramer S, et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1982 Sep 15;50(6):1091-9.
 301. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Nov;12(5):706-12.
 302. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2142-9.
 303. Videtic GMM, Rice TW, Murthy S, Suh JH, Saxton JP, Adelstein DJ, et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):702-6.
 304. Belderbos JSA, Kepka L, Spring Kong F-M, Martel MK, Videtic GMM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Oct 1;72(2):335-42.
 305. Senan S, Burgers S, Samson MJ, Klaveren RJ Van, Van J, De Koste S, et al. CAN ELECTIVE NODAL IRRADIATION BE OMITTED IN STAGE III NON-SMALL-CELL LUNG CANCER? ANALYSIS OF RECURRENCES IN A PHASE II STUDY OF INDUCTION CHEMOTHERAPY AND INVOLVED-FIELD RADIOTHERAPY.
 306. Rajpara RS, Schreiber E, Fox T, Stapleford LJ, Beitler JJ, Curran WJ, et al. Locoregional tumor failure after definitive radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol. BioMed Central*; 2014 Aug 26;9:187.
 307. Fleckenstein J, Kremp K, Kremp S, Palm J, Rube C. IMRT and 3D conformal radiotherapy with or without elective nodal irradiation in locally advanced NSCLC: A direct comparison of PET-based treatment planning. *Strahlenther Onkol*. 2016 Feb;192(2):75-82.
 308. Kolodziejczyk M, Bujko K, Michalski W, Kepka L. Incidence of isolated nodal failure in non-small cell lung cancer patients included in a prospective study of the value of PET-CT. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):58-61.
 309. Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2413-4.
 310. De Ruysscher D, van Loon J. Radical Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: When Should Concurrent Chemoradiotherapy Not Be Used? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016 Nov;28(11):708-11.
 311. Dawe DE, Christiansen D, Swaminath A, Ellis PM, Rothney J, Rabbani R, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell

- lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2016 Sep;99:180–5.
312. van Reij EJJ, Dahele M, van de Ven PM, de Haan PF, Verbakel WFAR, Smit EF, et al. Changes in non-surgical management of stage III non-small cell lung cancer at a single institution between 2003 and 2010. *Acta Oncol (Madr)*. 2014 Mar 19;53(3):316–23.
 313. Lilenbaum R, Samuels M, Wang X, Kong FM, Jänne PA, Masters G, et al. A Phase II Study of Induction Chemotherapy Followed by Thoracic Radiotherapy and Erlotinib in Poor-Risk Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *J Thorac Oncol*. 2015 Jan;10(1):143–7.
 314. Lambin P, Zindler J, Vanneste BGL, De Voorde L Van, Eekers D, Compter I, et al. Decision support systems for personalized and participative radiation oncology ☆. 2016;
 315. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3201–6.
 316. Jin H, Tucker SL, Liu HH, Wei X, Yom SS, Wang S, et al. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):427–32.
 317. Das SK, Zhou S, Zhang J, Yin F-F, Dewhurst MW, Marks LB. Predicting Lung Radiotherapy-Induced Pneumonitis Using a Model Combining Parametric Lyman Probit With Nonparametric Decision Trees. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul;68(4):1212–21.
 318. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Algazy KM, McKenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1;48(1):89–94.
 319. Zhang X-J, Sun J-G, Sun J, Ming H, Wang X-X, Wu L, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Dec 29;138(12):2103–16.
 320. Jin H, Tucker SL, Liu HH, Wei X, Yom SS, Wang S, et al. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):427–32.
 321. Bjermer L, Hällgren R, Nilsson K, Franzen L, Sandström T, Särnstrand B, et al. Radiation-induced increase in hyaluronan and fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid from breast cancer patients is suppressed by smoking. *Eur Respir J*. 1992 Jul;5(7):785–90.
 322. Wang D, Zhu J, Sun J, Li B, Wang Z, Wei L, et al. Functional and biologic metrics for predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Clin Transl Oncol*. Springer Milan; 2012 Dec 20;14(12):943–52.
 323. Chen S, Zhou S, Zhang J, Yin F-F, Marks LB, Das SK. A neural network model to predict lung radiation-induced pneumonitis. *Med Phys*. American Association of Physicists in Medicine; 2007;34(9):3420.
 324. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, Sumi M, Tokuyue K, Saijo N, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2001 Mar 1;49(3):649–55.
 325. Wang J, Cao J, Yuan S, Ji W, Arenberg D, Dai J, et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2013 Mar 1;85(3):798–804.
 326. Yuan ST, Frey KA, Gross MD, Hayman JA, Arenberg D, Cai X-W, et al. Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2012 Mar

- 15;82(4):e631-8.
327. Farr KP, Kallehauge JF, Møller DS, Khalil AA, Kramer S, Bluhme H, et al. Inclusion of functional information from perfusion SPECT improves predictive value of dose-volume parameters in lung toxicity outcome after radiotherapy for non-small cell lung cancer: A prospective study. *Radiother Oncol*. 2015 Oct;117(1):9–16.
 328. Yamada M, Kudoh S, Hirata K, Nakajima T, Yoshikawa J, Strauss GM, et al. Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer*. Elsevier; 1998 Jan;34(1):71–5.
 329. Bradley JD, Hope A, El Naqa I, Apte A, Lindsay PE, Bosch W, et al. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 2007 Nov 15;69(4):985–92.
 330. Tucker SL, Liao ZX, Travis EL, Archambeau JO, Shymko RM, Boersma LJ, et al. Estimation of the spatial distribution of target cells for radiation pneumonitis in mouse lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier; 1997 Jul 15;38(5):1055–66.
 331. Medhora M, Gao F, Wu Q, Molthen RC, Jacobs ER, Moulder JE, et al. Model Development and Use of ACE Inhibitors for Preclinical Mitigation of Radiation-Induced Injury to Multiple Organs. *Radiat Res*. 2014 Nov;182(5):545–55.
 332. Gao F, Fish BL, Moulder JE, Jacobs ER, Medhora M. Enalapril Mitigates Radiation-Induced Pneumonitis and Pulmonary Fibrosis if Started 35 Days after Whole-Thorax Irradiation. *Radiat Res*. 2013 Nov;180(5):546–52.
 333. Wang H, Liao Z, Zhuang Y, Xu T, Nguyen Q-N, Levy LB, et al. Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Reduce the Risk of Symptomatic Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After Definitive Radiation Therapy? Analysis of a Single-Institution Database. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Dec;87(5):1071–7.
 334. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, Xiang Q, Gore E. Decreased Risk of Radiation Pneumonitis With Incidental Concurrent Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Thoracic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Sep;84(1):238–43.
 335. Bracci S, Valeriani M, Agolli L, De Sanctis V, Maurizi Enrici R, Osti MF. Renin-Angiotensin System Inhibitors Might Help to Reduce the Development of Symptomatic Radiation Pneumonitis After Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016 May;17(3):189–97.
 336. Harder EM, Park HS, Nath SK, Mancini BR, Decker RH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the risk of radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2015 Nov;5(6):e643–9.
 337. Dang J, Li G, Lu X, Yao L, Zhang S, Yu Z. Analysis of related factors associated with radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. Springer-Verlag; 2010 Aug 4;136(8):1169–78.
 338. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, Michel RM, Astorga-Ramos AM, Martínez-Barrera L, et al. High Frequency of Radiation Pneumonitis in Patients with Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine after Induction with Gemcitabine and Carboplatin. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul;4(7):845–52.
 339. Wang W, Xu Y, Schipper M, Matuszak MM, Ritter T, Cao Y, et al. Effect of Normal Lung Definition on Lung Dosimetry and Lung Toxicity Prediction in Radiation Therapy Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol*. 2013 Aug;86(5):956–63.
 340. Jenkins P, Watts J. An Improved Model for Predicting Radiation Pneumonitis Incorporating Clinical and Dosimetric Variables. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Jul;80(4):1023–9.

341. Tsujino K, Hashimoto T, Shimada T, Yoden E, Fujii O, Ota Y, et al. Combined Analysis of V20, VS5, Pulmonary Fibrosis Score on Baseline Computed Tomography, and Patient Age Improves Prediction of Severe Radiation Pneumonitis After Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2014 Jul;9(7):983–90.
342. Dang J, Li G, Lu X, Yao L, Zhang S, Yu Z. Analysis of related factors associated with radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Aug 4;136(8):1169–78.
343. Mörth C, Kafantaris I, Castegren M, Valachis A. Validation and optimization of a predictive model for radiation pneumonitis in patients with lung cancer. *Oncol Lett*. 2016;
344. Kocak Z, Borst GR, Zeng J, Zhou S, Hollis DR, Zhang J, et al. Prospective assessment of dosimetric/physiologic-based models for predicting radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jan;67(1):178–86.
345. Appelt AL, Vogelius IR, Farr KP, Khalil AA, Bentzen SM. Towards individualized dose constraints: Adjusting the QUANTEC radiation pneumonitis model for clinical risk factors. *Acta Oncol (Madr)*. Taylor & Francis; 2014 May 19;53(5):605–12.
346. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation Dose-Volume Effects in the Esophagus. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Mar;76(3):S86–93.
347. Dieleman EMT, Senan S, Vincent A, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, van Sörnsen de Koste JR. Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Mar;67(3):775–80.
348. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, Lock M, D'Souza D. Systematic review of dose–volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009 Jun;91(3):282–7.
349. Rodríguez N, Algara M, Foro P, Lacruz M, Reig A, Membrive I, et al. Predictors of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73(3):810–7.
350. Palma DA, Senan S, Oberije C, Belderbos J, Ria Rodríguez De Dios N, Bradley JD, et al. Predicting Esophagitis After Chemoradiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):690–6.
351. Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wong JW, Kestin LL. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):875–90.
352. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Petit S, Van Meerbeeck J, Vandecasteele K, De Neve W, et al. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Radiother Oncol*. 2010 Dec;97(3):455–61.
353. Zhu J, Zhang Z-C, Li B-S, Liu M, Yin Y, Yu J-M, et al. Analysis of acute radiation-induced esophagitis in non-small-cell lung cancer patients using the Lyman NTCP model. *Radiother Oncol*. 2010 Dec;97(3):449–54.
354. Vokes EE. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 15;20(20):4191–8.